

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



هیأت تحریریه:

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علیرضا استقامتی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید محمود اسحق حسینی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر کیوان الچیان
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری
متخصص داخلی

دکتر انوش برزیگر
استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر امراله بحیرایی
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر ایرج خسرونی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر حمید کلاتری
استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر منوچهر کیهانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران
سال بیستم / شماره دهم / زمستان ۱۴۰۳ - بهار ۱۴۰۴
ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال بیستم / شماره دهم / زمستان ۱۴۰۳ - بهار ۱۴۰۴
شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسینی

سردبیر: دکتر کیوان الچیان

شمارگان: ۲۰۰۰

مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی: ۱۲۸۹/۱۲۴
۷/۲/۸۳

آدرس دفتر مجله:

تهران، خیابان کارگر شمالی، روبروی پمپ بنزین، بعد از مسجد

امیر، کوچه لاله، پلاک ۷- طبقه ۵

پست الکترونیک: info@dakheli.org

تلفن: ۷ - ۸۸۰۱۴۰۰۵

فاکس: ۸۸۰۱۴۰۰۸

امور آگهی ها: ۴۱۶۰۲

طراحی و صفحه آرایی: هادی صفریان (۰۹۳۵۲۴۳۶۵۲۹)

چاپ و صحافی: اخوت مصور آگاه (۰۹۱۲۳۳۶۱۲۹۰)

هرگونه استفاده از مطالب این نشریه با ذکر منبع بلامانع است.

به نام خداوند جان و خرد

همکاران ارجمند

مجله‌ای را که مطالعه می‌فرمایید با مخارج زیاد و زحمت چند نفر تهیه و به رایگان پخش می‌گردد. متأسفانه اساتید و همکاران از ارسال مقاله به این مجله خودداری می‌نمایند و این برای جامعه پزشکان متخصص داخلی تأسف آور است. انتظارات همکاران از این گروه علمی زیاد ولی همکاری صفر می‌باشد. مجبور هستیم مجله را با ترجمه مقالات خارجی پر کنیم که شایسته این گروه فرهیخته نمی‌باشد. لطفاً از همکاران بخواهید در انتشار این مجله با ارسال مقاله همکاری نمایند تا بتوانیم آن را منتشر نماییم.

دکتر ایرج خسرونیا

رئیس هیأت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

شناسایی و درمان اختلال مصرف الکل

نویسنده:

Paul S. Haber, M.D

مترجم: گیلدا خسرونی

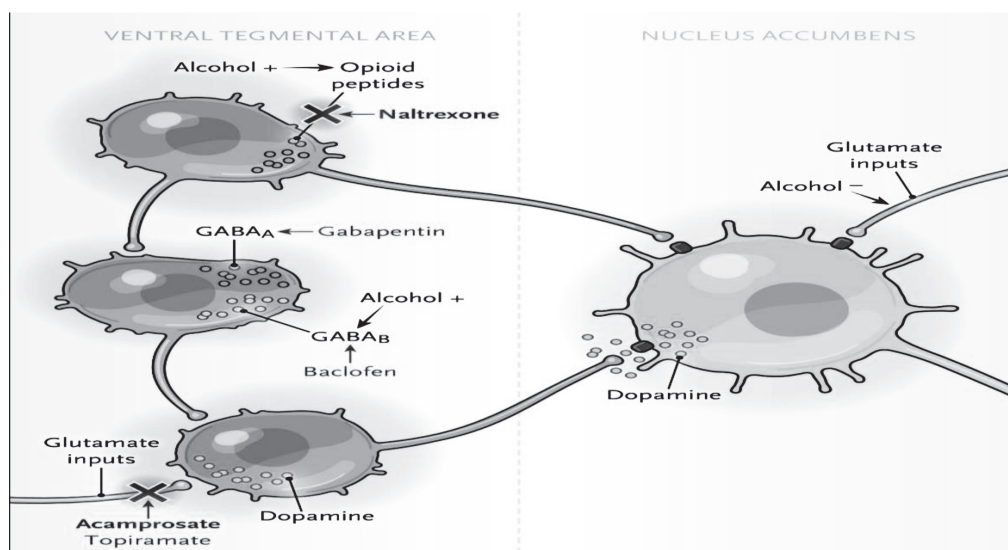
پاتوژنز و ویژگی‌های نورویولوژیک

این افسانه پایدار که اختلال مصرف الکل ناشی از یک شکست روحی و روانی است همچنان بر دیدگاه‌های عمومی و حرفه‌ای در مورد این بیماری تأثیر می‌گذارد. با این حال تخمین زده می‌شود که ۵۰ درصد از خطر اختلال مصرف الکل ارثی می‌باشد. علاوه بر این، اختلالات سلامت روان با خطر دو برابری اختلالات مصرف الکل همراه است. گزارش شده است که تجارب نامطلوب اولیه زندگی و تروما در بزرگسالی (به عنوان مثال، تجاوز جنسی یا ضربه روحی) خطر را افزایش می‌دهد. در دسترس بودن الکل با هزینه کم و فروشگاه‌های گسترده از عوامل خطر مهم دیگری در نظر گرفته می‌شود. برنامه اقدام جهانی سازمان جهانی بهداشت (WHO) برای کاهش مصرف و مضرات الکل، افزایش مالیات الکل، تعیین حداقل سن برای خرید الکل و محدود کردن ساعات فروش الکل می‌باشد. مصرف الکل نواحی پاداش مغز را فعال می‌کند و باعث افزایش آزادسازی دوپامین، با دخالت اضافی مواد افیونی درون‌زا، اسید γ -آمینو بوتیریک (GABA)، اندوکannabinoids و سایر انتقال‌دهنده‌های عصبی می‌شود. سیستم پاداش

اختلال مصرف الکل یک سندرم مزمن عود کننده و فروکش کننده است که علیرغم ایجاد مشکلات بهداشتی و اجتماعی نوشیدن بیش از حد الکل ادامه دارد. این اختلال یکی از عوامل اصلی بیماری و مرگ است، اما اغلب در محیط‌های بالینی تشخیص داده نشده یا درمان نمی‌شود و در نتیجه، بار بیماری همچنان بالاست. در ایالات متحده، تخمین زده می‌شود که ۲۹ میلیون نفر تحت تأثیر این اختلال هستند که منجر به مرگ حدود ۱۷۸۰۰۰ نفر در سال ۲۰۲۱ شد، بار سلامتی که تقریباً دو برابر مصرف مواد افیونی است. استفاده از الکل توسط شرح حال بیمار، نشانگرهای بیولوژیکی و مشکلات همزمان مانند بیماری کبدی مشخص می‌شود. نشان داده شده است که درمان مشکلات مصرف الکل در بیشتر موارد نتایج را بهبود می‌بخشد. این مطالعه راه‌های شناسایی اختلال، نشانگرهای زیستی مرتبط، و درمان‌های روانی اجتماعی و دارویی را با تأکید بر استفاده از آنها در محیط‌های پزشکی عمومی مورد بحث قرار می‌دهد.



با تأثیر بر قشر اور بیتوفرونتال و مسیری را برای الکل فراهم می‌کند تا بر تصمیم‌گیری از جمله کاهش کنترل، تأثیر بگذارد. با مواجهه مکرر پاسخ‌های انتقال دهنده‌های عصبی در شدیدترین اشکال این اختلال کم‌رنگ می‌شود. در نتیجه افزایش دوز الکل برای ایجاد همان اثر مورد نیاز است (تحمل الکل)، و سندرم ترک الکل زمانی پدیدار می‌شود که سطوح بالای مصرف کاهش یابد یا متوقف شود. دارو درمانی برای این اختلال به منظور هدف قرار دادن این تغییرات عصبی زیستی است (شکل ۱).



ارزیابی بالینی

تعریف اختلال مصرف الکل

راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی، ویرایش پنجم (DSM-5)، اختلال مصرف الکل را به عنوان وجود حداقل ۲ علامت از ۱۱ علامت تعریف می‌کند (جدول ۱). این علائم مربوط به رفتار نوشیدن و پیامدهای آن است و نه مستقیماً به مقدار مصرف. متوسط نوشیدن توسط وزارت بهداشت و خدمات انسانی به عنوان حداکثر یک نوشیدنی در روز برای زنان و دو نوشیدنی برای مردان تعریف شده است که هر نوشیدنی استاندارد حاوی ۱۴ گرم الکل است.

اختلالات مصرف الکل معمولاً در طب بالینی نادیده گرفته می‌شود. در صورت لزوم، سابقه مصرف الکل باید توسط پرسنل مراقبت‌های بهداشتی ثبت شود زیرا خطر عوارض پزشکی مانند سرطان و آسیب کبدی با میانگین مصرف روزانه الکل مرتبط است. سابقه ترک الکل (به زیر مراجعه کنید) یا مسمومیت با الکل باید جستجو شود. علائم فیزیکی مرتبط شامل اضافه وزن، فشار خون بالا و نشانه‌های بیماری کبدی است.

Table 1. Diagnostic Criteria for Alcohol Use Disorder.*	
Broad Domain	DSM-5 Diagnostic Criteria
Impaired control	Drinking larger amounts or over longer periods than intended. Desire or unsuccessful attempts to cut down or control alcohol use. Great deal of time spent obtaining or using alcohol or recovering from alcohol use. Craving or a strong desire or urge to use alcohol.
Social dysfunction and physical risk	Failure to fulfill major role obligations as a result of alcohol use. Continued drinking despite social or interpersonal problems. Diminished social, occupational, or recreational activities due to drinking. Recurrent alcohol use in physically hazardous situations. Continued drinking despite physical or psychological problems.
Physiological dependence	Tolerance, as evidenced by a markedly diminished effect of alcohol use. Withdrawal syndrome or drinking to prevent withdrawal.



استفاده سیستماتیک از ابزارهای غربالگری می‌تواند تشخیص اختلال مصرف الکل را افزایش می‌دهد. WHO تست شناسایی اختلالات مصرف الکل (AUDIT) را تایید کرده. این تست حساس است و در تنظیمات مختلف اجرا شده است. یک نسخه برای استفاده در مصاحبه با بیمار و نسخه‌ای دیگر برای گزارش خود بیمار وجود دارد. هر دو نسخه ۱۰ سوال در مقیاس ۰ تا ۴ نمره می‌باشد که نمرات بالاتر نشان‌دهنده استفاده بیشتر یا مشکلات ناشی از استفاده است. امتیاز ۸ یا بیشتر نشان‌دهنده مصرف خطرناک الکل در نظر گرفته می‌شود. نسخه‌های کوتاه (AUDIT-۳ و AUDIT-C) برای بررسی سریع مقدار استفاده و نه برای عواقب آن ابداع شده‌اند. غربالگری CAGE چهار سوالی ابزار مختصری است که در آن دو یا چند پاسخ مثبت حاکی از وجود اختلال مصرف الکل است. با این حال، CAGE برای تشخیص مشکلات خفیف مصرف الکل حساس نیست. گاهی اوقات، بیماران علیرغم تلاش‌های دقیق در گرفتن شرح حال، مصرف الکل خود را به طور دقیق گزارش نمی‌کنند (یا مصرف بیش از حد را انکار می‌کنند)، عاملی که منجر به عدم اطمینان بالینی قابل توجهی در مورد میزان مصرف الکل می‌شود. عواقب نامطلوب گزارش مصرف الکل، مانند انگ خوردن توسط خانواده و پزشکان یا محرومیت احتمالی از دسترسی به درمان مانند پیوند، ممکن است از خود گزارش کردن بیمار جلوگیری کند. سابقه جانبی به دست آمده از تماس‌های بیمار یا سوابق پزشکی گذشته ممکن است مفید باشد. تشخیص مصرف الکل مخفی نیز ممکن است با ارزیابی مجدد دوره‌ای یا مشاهده در یک محیط بیمارستانی بدون الکل آشکار شود.

نشانگرهای بیولوژیکی استفاده از الکل

نشانگرهای بیولوژیک نقش مهمی را در تشخیص مصرف اخیر الکل و نظارت بر مصرف مداوم الکل در طول درمان بازی می‌کنند. آزمایش‌های غلظت آنزیم‌های کبدی به طور گسترده در دسترس هستند،

اما حساسیت و ویژگی محدودی برای تشخیص مصرف الکل دارند. در میان آزمایش‌های معمول انجام شده، سطح آنزیم‌های کبدی (γ-گلوتامیل ترانس پپتیداز، آلانین آمینوترانسفراز [ALT] و آسپاراتات آمینوترانسفراز [AST]) می‌توانند نشانگرهایی برای مصرف مزمن الکل باشند که بدون هزینه اضافی در دسترس هستند. از میان آزمایش‌هایی که در اینجا مورد بحث قرار گرفت، حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین آنها γ-گلوتامیل ترانس پپتیداز است، اما سطح این آنزیم فقط در نیمی از مردان مبتلا به اختلال مصرف الکل و حتی در تعداد کمتری از زنان یا افراد جوان تر افزایش می‌یابد. افزایش سطح γ-گلوتامیل ترانس پپتیداز ممکن است ناشی از بیماری کبدی غیر مرتبط با الکل، اضافه وزن، دیابت، نارسایی قلبی، پرکاری تیروئید و برخی داروها باشد که این آزمایش را غیر اختصاصی می‌کند. با این وجود، هنگامی که افزایش می‌یابد، سطوح زنجیره‌ای γ-گلوتامیل ترانس پپتیداز برای نظارت بر مصرف مداوم الکل استفاده می‌شود، و با پرهیز از مصرف الکل، با نیمه عمر تقریباً ۲ تا ۳ هفته غلظت سرمی آن کاهش می‌یابد. سطوح ALT و AST و MCV در مورد مصرف مزمن یا سنگین الکل اطلاعات کمتری دارند. تشخیص خود اتانول در خون، تنفس یا ادرار نشان‌دهنده مصرف اخیر است و فقط برای چند ساعت محدود پس از نوشیدن مثبت است. با این حال، آزمایش می‌تواند به ویژه در بخش اورژانس برای تأیید مصرف اخیر الکل مفید باشد. متابولیت‌های غیر اکسیداتیو الکل به عنوان نشانگرهای زیستی مفید بالینی مصرف الکل در حال ظهور هستند. فسفاتیدیل اتانول ترکیبی از فسفاتیدیل کولین و اتانول است که تا چند هفته پس از نوشیدن در گلبول‌های قرمز وجود دارد. نیمه عمر آن تقریباً ۱۰ روز است که بسته به سطح پایه، یک پنجره تشخیص ۳ تا ۵ هفته‌ای برای مصرف الکل ایجاد می‌کند. آزمایش منفی فسفاتیدیل اتانول ممکن است به تأیید پرهیز از مشروبات الکلی در شرایطی مانند بیماری مزمن کبدی و در ارزیابی پیوند کبد،



کمک کند و مراکز کبدی به طور فزاینده‌ای به این آزمایش تکیه می‌کنند. سطوح فسفاتیدیل اتانول به طور گسترده با مقدار الکلی مصرفی همبستگی دارد، بنابراین این آزمایش می‌تواند برای ارزیابی مصرف اخیر الکلی در بیمارانی که تحت درمان اختلال مصرف الکلی در مراقبت‌های اولیه هستند و افرادی که بیماری استئاتوتیک کبدی مرتبط با اختلال متابولیک دارند، مورد استفاده قرار گیرد. در محیط مراقبت‌های اولیه، بیماران این آزمایش را زمانی که در یک زمینه بالینی محترمانه ارائه می‌شود می‌پذیرند. اتیل گلوکوروئید، تقریباً ۴۸ ساعت پس از مصرف الکلی در ادرار قابل تشخیص است، اما سطح ادرار با مقدار مصرف آن ارتباط ضعیفی دارد.

ترانسفرین با کمبود کربوهیدرات (به صورت درصد بیان می‌شود) به ایزوفرم‌های ترانسفرین با تعداد کمتری از باقی‌مانده‌های اسید سیالیک اشاره دارد. حساسیت و ویژگی این آزمایش کمتر از متابولیت‌های الکلی است که در بالا توضیح داده شد، اما همچنان ممکن است مفید باشد. در مطالعه فعلی، مصرف طولانی مدت الکلی توسط سطح ۷- گلوتامیل ترانس پپتیداز، درصد ترانسفرین کمبود کربوهیدرات، یا سطح فسفاتیدیل اتانول ارزیابی می‌شود، در حالی که استفاده اخیر از الکلی توسط اتیل گلوکوروئید یا سطح اتانول خون تشخیص داده می‌شود. آزمایش موثر برای متابولیت‌های الکلی می‌تواند معیاری از مصرف الکلی در یک دوره چند ماهه ارائه دهد، اما به طور کلی به تنظیمات پزشکی قانونی محدود شده است. هر نتیجه نشانگر زیستی مثبتی که با گزارش خود بیمار مطابقت نداشته باشد از نظر بالینی چالش برانگیز است اما می‌تواند بررسی بالینی و تعامل با توجه به درمان مناسب را ضروری کند.

مشکلات همزمان

وجود مشکلات همزمان با اختلال مصرف الکلی به جای استثنا یک قاعده است و ممکن است به سایر اختلالات مصرف مواد، اختلالات سلامت روان یا اختلالات سلامت جسمانی منجر شود. شایع‌ترین

مشکل همزمان، اختلال مصرف مواد، به ویژه سیگار کشیدن است که به ایجاد عوارض در این جمعیت کمک می‌کند. مشکلات سلامت روانی همزمان در بسیاری از بیماران مبتلا به اختلال مصرف الکلی، به ویژه در افرادی که مصرف شدید الکلی دارند، اتفاق می‌افتد و در زنان بیشتر از مردان است. اضطراب و افسردگی و به اصطلاح اختلالات برونی سازی (اختلال شخصیت ضد اجتماعی، اختلال کمبود توجه و بیش‌فعالی) به ویژه در بیماران مبتلا به اختلال مصرف الکلی رایج است. خطر خودکشی به ویژه در ۵ سال اول پس از تشخیص اختلال مصرف الکلی افزایش می‌یابد. توصیه می‌شود بیماران مبتلا به این اختلال را از نظر خطر خودکشی و علائم سایر شرایط سلامت روان غربال کنید (به طور ایده آل با استفاده از یک ابزار معتبر مانند پرسشنامه سلامت بیمار ۹ سوالی)، مراقبت از سلامت روان را در برنامه مدیریتی گنجانده و در صورت لزوم، از خدمات تخصصی بهداشت روان استفاده کنید. مشکلات اجتماعی که معمولاً با اختلال مصرف الکلی همراه است عبارتند از فقدان شغل، خطرات ایمنی شغلی (از جمله رانندگی)، مشکلات مسکن و روابط شخصی و مسائل قانونی. این مشکلات ممکن است با کاهش مصرف الکلی و کمک مددکار اجتماعی برطرف شود.

عوارض پزشکی

شایع‌ترین شرایط فیزیکی که ممکن است با مصرف الکلی همراه باشد شامل اضافه وزن، فشار خون سیستمیک و بیماری کبدی است. عوارض پزشکی متعدد اغلب با هم وجود دارند. مشکلات مربوط به تغذیه تا حدی به "کالری تهی" الکلی مربوط می‌شود و شامل کمبود ریز مغذی‌ها، به ویژه تیامین و روی، و همچنین اختلالات الکترولیت، کمبود پروتئین و افزایش وزن است. در میان اختلالات عصبی، اختلال شناختی از نظر شدت می‌تواند از غیر آشکار تا شدید و ناتوان‌کننده متغیر باشد که می‌تواند ناشی از دلایل متعددی مانند ضربه به سر، سوء مصرف مواد مخدر،



مدیریت

درمان اختلال مصرف الکل به طور کلی موثر است، اما اکثر افراد مبتلا درمان دریافت نمی کنند. افراد مبتلا به این اختلال ممکن است توسط دیگران از جمله پزشکان مورد شماتت قرار بگیرند و سرزنش خود امری رایج است. ترک نوشیدن و درگیر شدن در درمان از چالش های رایج هستند. اتخاذ یک رویکرد شخص محور و بدون قضاوت که از بهبودی حمایت می کند مفید است. علاوه بر این، مذاکره در مورد یک برنامه درمانی با همکاری بیمار توصیه می شود، به این دلیل که شواهد محدودی به نفع یک رویکرد خاص وجود دارد. درمان های خاص ممکن است به دلیل هزینه یا در دسترس نبودن محدود شود. این ملاحظات عملی مخصوصاً برای بیمارانی که دارای احساسات ضد و نقیض هستند، برای اینکه بیشتر درگیر یک گزینه درمانی محلی یا کم هزینه باشند، مهم هستند. بهبودی ممکن است بدون مشارکت در خدمات بهداشتی یا خدمات پشتیبانی رخ دهد و به عنوان بهبودی "طبیعی" توصیف شده است. بیمارانی که چندین بیماری همزمان دارند ممکن است با ارجاع به چندین متخصص، تحت فشار قرار گیرند. ادغام مراقبت ها مزایایی را برای بیمار و سیستم های مراقبت بهداشتی ارائه می دهد. به عنوان مثال، برنامه های درمان یکپارچه سوء مصرف مواد و بیماری های کبدی برای بیماران مبتلا به بیماری کبدی پیشرفته مرتبط با الکل و در زمینه پیوند کبد نسبتاً مؤثر بوده است، اما این مدل به طور گسترده در دسترس نیست. پرهیز موفقیت آمیز از الکل ممکن است با بهبود پزشکی و اجتماعی مشخص همراه باشد. به عنوان مثال، پرهیز از استعمال مشروبات الکلی بقای بیماران بستری شده به دلیل سیروز ناشی از الکل، هپاتیت الکلی و پانکراتیت مرتبط با الکل را بهبود می بخشد و پذیرش در بیمارستان برای حملات مکرر پانکراتیت را کاهش می دهد، خودداری طولانی مدت از الکل پایه و اساس درمان افراد مبتلا به این اختلالات می باشد. افراد مبتلا به اختلال خفیف تر مصرف الکل و بدون آسیب های تهدید کننده زندگی

سندرم - Wernicke Korsakoff، هماتوم ساب دورال و سایر شرایط باشد. وضعیت شناختی عموماً باید پس از ترک و هرگونه اثرات آرام بخش مجدداً ارزیابی شود و میزان هرگونه اختلال باید در طول مدیریت در نظر گرفته شود. استئوپنی یکی دیگر از مشکلات نادیده گرفته شده مرتبط با مصرف الکل، به ویژه در زنان است. بیماری کبد مرتبط با الکل در حال حاضر رایج ترین دلیل زمینه ای برای پیوند کبد است و از زمان همه گیری بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (که ۴۱ درصد از پیوند کبد در سال ۲۰۲۲ را تشکیل می دهد) به چالش بزرگ تری تبدیل شده است. بیماران مبتلا به بیماری کبدی مرتبط با الکل اغلب ابتدا با عوارض خطرناک سیروز به بیمارستان مراجعه می کنند. بیماری کبدی مرتبط با الکل ممکن است با سایر بیماری های کبدی مانند هپاتیت ویروسی مزمن همراه باشد.

مصرف الکل با بیماری استئاتوز کبدی مرتبط با سندروم متابولیک همراه است. و در طبقه بندی جدید بیماری کبدی مرتبط با سندروم متابولیک و الکل قرار گرفته است. در بخش مراقبت های سرپایی، شدت بیماری کبدی را می توان با آزمایش های معمول خون ارزیابی کرد، که شامل شاخص نسبت AST به پلاکت، شاخص فیروز ۴، نمره MELD (مدل برای مرحله نهایی بیماری کبدی) یا نشانگرهای جدیدتر فیروز کبدی مانند ELF یک امتیاز اختصاصی که از سطوح خونی مهارکننده ماتریکس متالوپروتئیناز ۱، پپتید N ترمینال پروکلاژن III و اسید هیالورونیک می باشد. نقطه تصمیم گیری برای این امتیازها با حساسیت و ویژگی مورد نظر متفاوت است، به همین دلیل اغلب چندین امتیاز به صورت ترکیبی استفاده می شود. الاستوگرافی گذرا یک اندازه گیری غیر تهاجمی برای فیروز کبدی است که ممکن است در مرحله مراقبت ارائه شود و می توان آن را به صورت سریالی برای نظارت بر پیشرفت فیروز آزمایش کرد. نمرات با مصرف اخیر الکل افزایش می یابد، بنابراین آزمایش به طور ایده آل پس از حداقل یک ماه پرهیز انجام می شود.



ممکن است با کاهش قابل توجه مصرف الکل بهبود یابند. یک دوره پرهیز ممکن است وضعیت بیمار را تثبیت کند و بعداً امکان مصرف متوسط الکل را در محدوده توصیه شده توسط وزارت بهداشت و خدمات انسانی فراهم کند. با این حال، مصرف الکل ممکن است تشدید شود و منجر به مداخله بیشتر شود. بر این اساس، توصیه به پیگیری می‌شود.

مدیریت ترک الکل

برنامه‌ریزی برای ترک انتخابی مصرف الکل شامل انتخاب یک محیط مناسب است. مراقبت‌های سرپایی برای اکثر موارد بدون عارضه مناسب است. برای موارد مشابهی که در آن بیمار محیط خانه امنی ندارد، ممکن است یک واحد مدیریت ترک غیر بیمارستانی با حمایت بالینی مناسب باشد. مراقبت‌های بیمارستانی معمولاً برای بیمارانی توصیه می‌شود که احتمال عوارض ترک در آنها وجود دارد، از جمله کسانی که قبلاً تشنج‌های ناشی از ترک داشته‌اند یا بیماری‌های پزشکی یا روانپزشکی همزمان یا وابستگی به داروی GABAergic دارند. تشخیص سندرم ترک الکل به صورت بالینی انجام می‌شود. ویژگی‌های اصلی شامل لرزش، بی‌قراری، تاکی کاردی، فشار خون بالا، تب با درجه پایین و در موارد شدید، هذیان آشفته همراه با توهمات بینایی (هذیان ترمنس) می‌شود. مقیاس‌های رتبه بندی علائم، برای نظارت بر پیشرفت ترک مفید هستند، اما به عنوان ابزار تشخیصی، به ویژه در صورت وجود مشکلات پزشکی همزمان، معتبر نیستند. ترک با بنزودیازپین‌ها و در بیمارستان، مایعات داخل وریدی برای حفظ هیدراتاسیون و حمایت تغذیه‌ای مدیریت می‌شود. بنزودیازپین‌های طولانی اثر با متابولیت‌های فعال، مانند دیازپام و کلردیازپوکساید، موثر هستند، اما در معرض سوء استفاده قرار می‌گیرند و خطر بروز انسفالوپاتی در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته کبدی را دارند. اگزازپام و لورازپام نیمه عمر کوتاه‌تری دارند، فاقد متابولیت‌های فعال هستند و برای درمان بیماران مبتلا به بیماری کبدی ترجیح

داده می‌شوند. در بخش مراقبت‌های ویژه در موارد شدید قطع مصرف، تجویز داخل وریدی میدازولام، فنوباریتال یا دکسمت تو میدین برای بهبود علائم ترک موثر بوده است. برای پیگیری از انسفالوپاتی Wernicke تیامین با دوز بالا به صورت تزریقی در بیماران بستری در بیمارستان تجویز می‌شود و در موارد مشکوک به سندرم Wernicke ادامه می‌یابد. در شرایط سرپایی، دوز معمول پیشگیرانه تیامین ۱۰۰ میلی گرم است که به صورت خوراکی به مدت ۳ تا ۵ روز تجویز می‌شود. اختلال خواب ممکن است برای هفته‌ها ادامه داشته باشد که اغلب پیش‌بینی‌کننده عود مصرف الکل می‌باشد و ممکن است به رفتار درمانی پاسخ دهد. شواهد محدودی استفاده از عوامل GABAergic را موثر نشان می‌دهد. با این حال، از وابستگی به بنزودیازپین‌ها باید اجتناب شود.

روان درمانی

مداخلات مختصر به توصیه‌های ساختار یافته و محدود در مورد الکل، معمولاً یک تا سه جلسه، هر جلسه ۵ تا ۲۰ دقیقه، در طیف وسیعی از زمینه‌های بالینی موثر است. این به ارائه‌دهنده اجازه می‌دهد تا بازخورد شخصی در مورد مصرف الکل و اثرات آن و همچنین توصیه‌هایی در مورد سطوح ایمن مصرف بدهد و با استفاده از رویکرد مصاحبه انگیزشی تغییر را تشویق می‌کند (جدول ۲). مداخلات طوری طراحی شده است که توسط متخصصانی که متخصص درمان اعتیاد نیستند انجام شود و همچنین ممکن است به طور موثر از طریق تلفن یا رویکردهای آنلاین انجام شود. پیگیری مهم است و مداخلات ممکن است تکرار شود. مداخله کوتاه ممکن است بیماران را برای شروع دارو درمانی یا درمان تخصصی ترغیب کند.



Table 2. FLAGS Approach to Brief Intervention for Unhealthy Alcohol Use.

Feedback — Give feedback about the personal risks and consequences associated with drinking.
Listen — Listen to the patient's response. Discuss any false beliefs regarding the patient's alcohol consumption level in relation to guidelines.
Advice — Provide specific advice about the importance of changing current drinking using a nonjudgemental tone. Describe probable benefits of reduced drinking.
Goals — Discuss safe drinking limits and assist the patient to set goals for changing drinking patterns. Instill optimism in the patient that the chosen goal can be achieved. Motivation-enhancing techniques can be used to encourage patients to develop, implement, and commit to plans to stop drinking.
Strategies — Negotiate practical strategies to reach the agreed goal.

پشتیبانی همتایان به اشکال مختلف مانند گروه حمایت از الکلی‌های گمنام (AA) همچنان پرکاربردترین و مؤثرترین مداخله است. در یک مطالعه، ۲۳٪ از افراد بیش از ۶ ماه در AA شرکت کردند و از این تعداد، ۷۲٪ از الکل در ۱۶ سال پیگیری پرهیز کردند. شرکت در AA ممکن است برای افرادی که هدف آنها پرهیز از مصرف است و یا مایل به ترک هستند بسیار تشویق کننده است. روش (smartrecovery.org) (SMART Self Management and (Recovery Training) از یک رویکرد کاهش آسیب برای حمایت همتایان به رهبری پزشکان آموزش دیده استفاده می‌کند که شواهدی مبنی بر منفعت آن وجود دارد. هر دو برنامه مشارکت حضوری و آنلاین را ارائه می‌دهند. درمان‌های روانی-اجتماعی مؤثر شامل رفتار درمانی شناختی است که ۱۵ تا ۲۶ درصد از شرکت‌کنندگان نتایج بهتری نسبت به گروه کنترل دارند. از جمله این درمان‌ها که در عمل بالینی جایگاهی پیدا کرده‌اند، درمان تقویت انگیزه، تسهیل ۱۲ قدمی و روان درمانی‌های به اصطلاح موج سوم جدیدتر، شامل درمان پذیرش و تعهد، ذهن آگاهی و رفتار درمانی دیالکتیکی هستند. به طور خلاصه، افزایش انگیزه به بیماران کمک می‌کند تا رفتار خود را با تأکید بر ظرفیت ایجاد تغییرات و مزایای آن تغییر دهند. تسهیل ۱۲ قدمی یک مداخله فردی برای تشویق فعالانه مشارکت ۱۲ مرحله‌ای است. در درمان مبتنی بر پذیرش و تعهد، شرکت‌کننده احساسات یا رفتارهای نامطلوب را تصدیق می‌کند و در عین حال بر نیاز به پرداختن به رفتار مشکل ساز تأکید می‌کند. ذهن آگاهی فرد را تشویق می‌کند تا هوس‌های خود را به مواد مخدر و مشروبات الکلی مشاهده کند و ظرفیت دفع آنها را به دست آورد. رفتار درمانی دیالکتیکی شرکت‌کننده را هدایت می‌کند تا احساسات خود را شناسایی کند و ظرفیت خود را برای مهار رفتار حاصل افزایش دهد. طیف وسیعی از روش‌های مبتنی بر وب و الکترونیکی اجازه می‌دهد تا این رویکردهای درمانی به شیوه‌ای ارائه شوند که به طور فزاینده‌ای با هزینه کم برای بسیاری از بیماران در دسترس باشد. ورزش بدنی ممکن است به عنوان توصیه کلی مناسب با سایر رویکردها ادغام شود، به ویژه برای بیماران مبتلا به اختلالات متابولیک، اما تأثیر مفید فعالیت بدنی بر مصرف الکل به وضوح ثابت نشده است.

دارو درمانی

چندین دارو درمانی برای اختلال مصرف الکل تایید شده‌اند (شکل ۱ و جدول ۳). داروها را می‌توان در مراقبت‌های اولیه، توسط متخصصین تجویز کرد، اما استفاده از این درمان‌ها کم بوده است. نالترکسون یک آنتاگونیست گیرنده مواد افیونی خوراکی با اثر طولانی اثر است که ولع مصرف و مصرف الکل را کاهش می‌دهد و اثربخشی آن در آزمایشات ثابت شده و در یک متاآنالیز تایید شده است. تجویز دوز یکبار در روز نالترکسون را به یک داروی خط اول مناسب تبدیل می‌کند. داروی دیگر، آکامپروسات است که انتقال عصبی گلو تامترژیک را تعدیل می‌کند و اثربخشی آن نیز توسط متاآنالیز گزارش شده است. مشخصات ایمنی مطلوبی دارد و برای استفاده در بیماران مبتلا به بیماری کبد ایمن است، اما نیاز به تجویز در سه دوز روزانه دارد. این داروها فقط تا حدی موثر هستند، نالترکسون خطر نسبی نوشیدن سنگین به ۰.۸۱ و آکامپروسات خطر نسبی هرگونه مصرف را به ۰.۸۸ کاهش داد. دی سولفیرام ممکن است موثرترین دارو درمانی فعلی در بیماران با انگیزه‌ای باشد که تحت نظارت هستند. آزمایش‌های کبدی باید در مراحل اولیه درمان بررسی شوند و دی سولفیرام در بیماری‌های پیشرفته کبدی به دلیل خطر اثرات سمی کبدی تهدید کننده زندگی، اگر الکل مصرف شود منع مصرف دارد، دی سولفیرام واکنش‌های نامطلوب شامل گرگرفتگی، حالت تهوع، تاکی کاردی و افت فشار خون را تسریع می‌کند. پلی مورفیسم‌هایی که پاسخ به داروها را در اختلال مصرف الکل پیش بینی می‌کنند، ارزیابی شده‌اند، اما به طور آینده‌نگر تایید نشده‌اند، بنابراین استفاده از آنها توصیه نمی‌شود. (جدول ۳) سایر داروها ممکن است موثر باشند اما در ایالات متحده برای درمان اختلال مصرف الکل تایید نشده‌اند.

توپیرامات، فعالیت گابا نوع A را تقویت می‌کند، فعالیت گلو تامات را مهار می‌کند و حداقل به اندازه نالترکسون در یک کارآزمایی مقایسه‌ای موثر بود.

تنظیم آهسته دوز، عوارض جانبی توپیرامات (مانند آلکالوز متابولیک، پارستزی و مه مغزی) را تا حد قابل قبولی به حداقل می‌رساند. نشان داده شده است که گاباپنتین موثر بوده و مشخصات ایمنی رضایت بخشی دارد، اما با خطر قابل توجهی از سوء استفاده همراه است. باکلوفن در فرانسه برای درمان اختلال مصرف الکل تایید شده است و به طور گسترده در آنجا استفاده می‌شود. در چندین کارآزمایی موثر بود، اما مطالعات دیگر اثر بخشی محدودی را نشان داده‌اند. این دارو آرام بخش است، خطر سوء مصرف را به همراه دارد و در مصرف بیش از حد خطرناک است و به همین دلیل به عنوان داروی خط اول شناخته نشده است. نالمفن یک نسل دوم آنتاگونیست گیرنده مواد افیونی فعال خوراکی است که برای استفاده در اروپا و جاهای دیگر (از جمله ژاپن) تایید شده است اما در ایالات متحده تایید نشده است زیرا شواهد برای اثر بخشی آن نامشخص است. عوامل جدید و همچنین استفاده مجدد از داروهای ثبت شده موجود برای درمان اختلال مصرف الکل در دست بررسی هستند. مصرف الکل می‌تواند متابولیسم داروی سیتوکروم P450 به ویژه متابولیسم داروهای ضد تشنج و ضد انعقاد را تغییر دهد و ممکن است بر پایداری به دارو تأثیر بگذارد، بنابراین همه داروها باید با احتیاط برای بیماران مبتلا به اختلال مصرف الکل تجویز شوند. داروهای ضد افسردگی ممکن است برای اختلال خلقی همزمان تجویز شوند اما فی نفسه برای اختلال مصرف الکل تجویز نمی‌شوند. تجویز بنزودیازپین‌ها به دلیل عدم اثر بخشی طولانی مدت، تداخل آرام بخش با الکل و خطر سوء مصرف باید به درمان کوتاه مدت قطع مصرف محدود شود.



Table 3. Medications for Alcohol Use Disorder.*			
Medication	Mode of Action	Typical Dose	Use in Liver Disease
Approved for the treatment of alcohol use disorder			
Disulfiram	Acetaldehyde dehydrogenase inhibitor	200 mg per day	Contraindicated
Naltrexone	Mu opioid receptor antagonist	50 mg per day 380 mg monthly intramuscular injection	Risk of hepatotoxic effects precludes use in advanced liver disease May consider in early liver disease
Acamprosate	NMDA agonist† Calcium load†	666 mg three times daily (reduce if body weight is <65 kg)	Precaution in Child-Pugh class C cirrhosis‡
Not approved in the United States for the treatment of alcohol use disorder			
Baclofen	GABA B receptor agonist	10–25 mg three times daily	Acceptable side-effect profile in patients with liver disease Minimal hepatic metabolism
Topiramate	GABA A receptor agonist AMPA-kainite glutamate receptor blocker Calcium- and sodium-channel blocker	Up to 100 mg twice daily	Risk of encephalopathy precludes use in advanced liver disease May consider in compensated liver disease
Gabapentin	GABA A receptor agonist	Up to 900 mg twice daily	Uncertain
Varenicline	Nicotinic acetylcholine receptor	2 mg per day	Uncertain

خلاصه

اختلال مصرف الکل یک اختلال پزشکی و روانشناختی بهبود شونده و عود کننده است که بر سلامت جسمی، سلامت روان و عملکرد اجتماعی تأثیر می‌گذارد و مراقبت مداوم توصیه می‌شود. استفاده از الکل با گزارش خود بیمار با کمک نشانگرهای زیستی آزمایشگاهی ارزیابی می‌شود. پزشکان عمومی می‌توانند مداخلات مختصری ارائه دهند، پیروی از درمان را تشویق کنند، اهداف را تقویت کنند، بهبودی مربوط به شرایط را نظارت کنند و در صورت لزوم خدمات تخصصی را درگیر کنند.



لیرا گلو تاید برای کودکان ۶ تا کمتر از ۱۲ سال مبتلا به چاقی یک کار آزمایی تصادفی سازی شده

نویسندگان:

Margarita Barrientos-Pérez, M.D., Eric Claudia K. Fox, M.D. M. Bomberg, M.D., John Dacruz, M.D., Inge Gies, Ph.D., Nina M. Harder-Lauridsen, Ph.D., Muhammad Yazid Jalaludin, M.D., Kushal Sahu, M.Sc., Petra Weimers, Ph.D., Thomas Zueger, M.D., and Silva Arslanian, M.D.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

روش‌ها

در این کار آزمایی فاز ۳a، که شامل یک دوره درمان ۵۶ هفته‌ای و یک دوره پیگیری ۲۶ هفته‌ای بود، به طور تصادفی کودکان (۶ تا کمتر از ۱۲ سال) مبتلا به چاقی در نسبت ۲:۱ برای دریافت لیرا گلو تاید زیر جلدی یک بار در روز با دوز ۳.۰ میلی گرم (یا حداکثر دوز قابل تحمل) یا دارونما، به علاوه مداخلات در سبک زندگی اختصاص داده شدند. نقطه پایانی اولیه درصد تغییر در شاخص توده بدنی (BMI): وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر) بود. نقاط پایانی ثانویه تایید درصد تغییر در وزن بدن و کاهش حداقل ۵ درصد در BMI بود.

نتایج:

در مجموع ۸۲ شرکت کننده به صورت تصادفی انتخاب شدند. ۵۶ نفر به گروه لیرا گلو تاید و ۲۶ نفر

چکیده

پیش زمینه

در حال حاضر هیچ دارویی برای درمان چاقی غیر مونوژنیک و غیر سندرمی در کودکان کمتر از ۱۲ سال تایید نشده است. اگرچه نشان داده شده است که استفاده از لیرا گلو تاید باعث کاهش وزن در بزرگسالان و نوجوانان مبتلا به چاقی می شود، اما ایمنی و اثر بخشی آن در کودکان ثابت نشده است. مداخلات سبک زندگی سنگ بنای درمان چاقی در کودکان است با این حال اثر پایدار این مداخلات بر شاخص توده بدنی (BMI) کم است. مداخلات اضافی، از جمله داروها، در حال بررسی هستند. لیرا گلو تاید برای درمان چاقی در نوجوانان ۱۲ ساله یا بالاتر تایید شده است، اما اثر بخشی و ایمنی در کودکان کوچک تر ناشناخته است.



با لیراگلوتاید است شامل دو مورد استفراغ و یکی کولیت است.

نتیجه گیری

در میان کودکان (۶ تا کمتر از ۱۲ سال) مبتلا به چاقی، درمان با لیراگلوتاید به مدت ۵۶ هفته به همراه مداخلات سبک زندگی منجر به کاهش بیشتر در BMI نسبت به مداخلات با دارونما به علاوه مداخلات در سبک زندگی شد.

به گروه دارونما اختصاص داده شدند. در هفته ۵۶ میانگین درصد تغییر BMI از سطح پایه ۵.۸٪ - با لیرا گلوتاید و ۱/۶٪ با دارونما بود، که نشان‌دهنده اختلاف تخمینی -۷/۴ درصد بود (۹۵٪ فاصله اطمینان [-۶/۱۱، CI] تا ۳/۲؛ $P < 0.001$).

میانگین درصد تغییر در وزن بدن با لیرا گلوتاید ۱/۶٪ و با دارونما ۱۰/۰٪ بود که نشان‌دهنده اختلاف تخمینی ۸/۴ - واحد درصد بود (۹۵٪ CI، ۱۳/۴ تا -۳/۳؛ $P = 0.001$). و کاهش حداقل ۵ درصدی در BMI در ۴۶ درصد از شرکت‌کنندگان در گروه لیرا گلوتاید و در ۹ درصد از شرکت‌کنندگان در گروه دارونما رخ داد (نسبت شانس تعدیل شده، ۶/۳ [۹۵٪ فاصله اطمینان CI ۱/۴ تا ۲۸/۸؛ $P = 0.001$]). عوارض جانبی به ترتیب در ۸۸٪ و ۸۹٪ از شرکت‌کنندگان در گروه لیراگلوتاید و دارونما رخ داد. بیشتر آنها از نظر شدت خفیف یا متوسط بودند و بدون عواقب ظاهری برطرف شدند. شایع‌ترین عوارض جانبی اختلالات گوارشی بود که در ۴۵ نفر از ۵۶ شرکت‌کننده (۸۰٪) در گروه لیرا گلوتاید و در ۱۴ نفر از ۲۶ شرکت‌کننده (۵۴٪) در گروه دارونما گزارش شد. تفاوت بین گروه‌ها عمدتاً نشان‌دهنده بروز بیشتر تهوع و استفراغ خفیف تا متوسط با لیرا گلوتاید نسبت به دارونما بود که عمدتاً در طول دوره افزایش دوز رخ می‌داد. حوادث گوارشی با داروهای ضد استفراغ یا داروهای ضد تهوع درمان شد (در ۱۰ شرکت‌کننده [۱۸ درصد] که لیرا گلوتاید و ۱ شرکت‌کننده [۴ درصد] که دارونما دریافت کردند) و مهارکننده‌های پمپ پروتون (در ۲ شرکت‌کننده [۴٪] که لیرا گلوتاید دریافت می‌کردند) و با استفاده از کاهش دوز لیرا گلوتاید (۱۵ شرکت‌کننده [۲۷٪]) یا قطع موقت درمان با لیرا گلوتاید (۳ شرکت‌کننده [۵٪]). عوارض جانبی جدی در ۷ شرکت‌کننده دریافت‌کننده

لیرا گلوتاید (۱۲٪) و در ۲ شرکت‌کننده دریافت‌کننده دارونما (۸٪) در طول دوره درمان گزارش شد. سه مورد عارضه جانبی جدی که توسط محققان در نظر گرفته شد که احتمالاً مربوط به درمان





مروری بر انحراف و سوء استفاده از بوپرنورفین: پایگاه شواهد و تجربیات کنونی از سراسر جهان

نویسندگان:

Michelle R Lofwall, Sharon L Walsh

مترجم: گیلدا خسرونی

چکیده

به درمان اعتیاد متنوعی هستند، به اشتراک گذاشته می‌شود تا روشن شود که انحراف و سوء استفاده در سرتاسر جهان در زمینه‌های مختلف، به دلایل مختلف وجود دارد و محدود به بوپرنورفین نیست. این مقایسه با سایر مواد افیونی با سوء مصرف شناخته شده و همچنین داروهای بدون سوء مصرف شناخته شده انجام می‌شود. هدف ما تسهیل در فهم انحراف و سوء استفاده است به طوری که همه عوامل مؤثر بر آنها (ویژگی‌های بیمار و ارائه دهنده و خط مشی عمومی) را بتوان در چاره‌جویی که مزایای درمان اعتیاد را نیز تشخیص می‌دهد، درک کرد. با این دیدگاه جامع بررسی دقیق‌تر می‌تواند به تعیین چگونگی به حداقل رساندن این رفتارها بدون از بین بردن مزایای فعلی کمک کند.

درمان سرپایی اعتیاد به مواد افیونی با دارو درمانی زیر زبانی بوپرنورفین (OBOT) به سرعت در ایالات متحده و خارج از کشور گسترش یافته است، و با افزایش در دسترس بودن دارو، نگرانی‌های فزاینده‌ای در مورد انحراف، استفاده نادرست و مضرات مرتبط با آن وجود دارد. این مقاله رفتارهای انحرافی و استفاده نادرست و تاثیر فارماکولوژی بوپرنورفین به تنهایی و در ترکیب با نالوکسان را بر نحوه سوء استفاده از آن را بررسی می‌کند و داده‌های اپیدمیولوژیک در مورد انحراف بوپرنورفین و سوء استفاده داخل وریدی، عوامل خطر برای استفاده نادرست داخل وریدی آن و پیامدهای ناخواسته سوء مصرف را توصیف می‌کند. اقدامات پزشکی برای پیشگیری، غربالگری و پاسخ درمانی به این رفتارها که نوعی عدم پایداری به دارو است، مورد بحث قرار گرفته است. تجربیات OBOT از کشورهای دیگر که دارای سیستم‌های مراقبت بهداشتی، سیاست‌های عمومی و دسترسی



از جمله ویژگی‌های دارویی فرمولاسیون‌های مختلف دارویی، نگرش‌ها و رفتارهای بیمار و ارائه دهنده مراقبت‌های بهداشتی، ساختارهای درمانی، انتظارات اجتماعی و فرهنگی و سیاست‌های عمومی هستند. استراتژی‌های کاهشی می‌توانند از سوء استفاده و انحراف جلوگیری کنند. درک تجربه بین‌المللی گسترده‌تر، که در آن دسترسی به درمان و ساختار خدمات OBOT به طور قابل توجهی متفاوت است، همراه با وضعیت فعلی در ایالات متحده ممکن است راهبردهایی برای پاسخ به انحراف و سوء استفاده در ایالات متحده باشد.

تعاریف

هدف این بررسی، BUP به طور خاص به قرص زیرزبانی تک درمانی، BUP/NX به ترکیب (بوپرنورفین با نالوکسان) و بوپرنورفین به هر دو BUP و BUP/NX اشاره دارد. انحراف به عنوان تغییر مسیر غیر مجاز یا تخصیص نادرست داروهای تجویزی به شخصی غیر از کسی که برای آن در نظر گرفته شده است، تعریف می‌شود. انحراف می‌تواند به صورت داوطلبانه یا غیرارادی و با یا بدون مبادله پول یا خدمات دیگر رخ دهد (لارنس و همکاران، ۲۰۱۱b). استفاده نادرست شامل مصرف دارو به روش یا دوز، غیر از نوع تجویز شده است. به عنوان مثال تزریق، استنشاق یا کشیدن داروهایی که برای استفاده خوراکی در نظر گرفته شده است یا دوزهای دو یا سه برابری، هر دو نمونه‌ای از سوء استفاده هستند. قابل ذکر است، این تعاریف انگیزه‌های اساسی، ارتباط با اعتیاد، ساختار درمانی یا دسترسی، یا پاسخ‌های بالینی مناسب را مورد بحث قرار نمی‌دهند.

فرمولاسیون بوپرنورفین و فارماکولوژی آن فعالیت فارماکولوژیک اولیه بوپرنورفین در درمان وابستگی به مواد افیونی از فعالیت آگونیستی آن در گیرنده مواد افیونی μ ناشی می‌شود، همچنین یک آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی کاپا و یک آگونیست گیرنده نوسی-سپتین یا NOP است. بوپرنورفین به

درمان سرپایی اعتیاد به مواد افیونی با فرمولاسیون بوپرنورفین زیر زبانی (OBOT) به سرعت در دو دهه اخیر در بسیاری از مناطق جهان گسترش یافته است. قابل ذکر است، قبل از استفاده از آن در درمان اعتیاد، فرمولاسیون‌های زیر زبانی (به عنوان مثال، Temgesic®) و بوپرنورفین تزریقی (به عنوان مثال، Buprenex®) برای درمان درد تایید شده بود، و چندین کشور مشکلاتی را در مورد استفاده نادرست و سوء استفاده از آنها را گزارش کرده بودند. OBOT بعداً پس از تصویب قانون درمان سوء مصرف مواد مخدر در سال ۲۰۰۰ در ایالات متحده (ایالات متحده) در دسترس قرار گرفت.

این قانون، دارو را که برای درمان وابستگی به مواد افیونی برای اولین بار از زمان تصویب قانون مواد مخدر هریسون در سال ۱۹۱۴ توسط پزشکان خارج از محدوده مراکز درمانی متادون دارای مجوز فدرال تجویز می‌شد را مجاز اعلام کرد. متعاقباً، FDA هر دو فرمول قرص زیر زبانی بوپرنورفین (BUP) و ترکیبی بوپرنورفین/نالوکسان (BUP, NX) را تأیید کرد. با این حال، بسیاری از کشورهای اروپایی، استرالیا و برخی از کشورهای آسیایی BUP را زودتر (در طول دهه ۱۹۹۰) معرفی کرده بودند و BUP/NX در برخی کشورها استفاده می‌شد (به عنوان مثال، در سال ۲۰۰۶ BUP/NX برای استفاده در اتحادیه اروپا تایید شد). فرمول‌های عمومی قرص هم اکنون وارد بازارهای مختلف شده‌اند و محصول BUP/NX اکنون در ایالات متحده و استرالیا در دسترس است. با رشد درمان OBOT و در نتیجه افزایش دسترسی به بوپرنورفین، نگرانی‌های مربوط به سوء استفاده از بوپرنورفین ایجاد شده است که میزان آن در کشورهای مختلف بسیار متفاوت بوده است. این مقاله شواهد منتشر شده موجود را در مورد آنچه در مورد سوء استفاده از بوپرنورفین، انحراف، و پیامدهای ناخواسته این رفتارها برای بیماران، ارائه دهندگان و جوامع شناخته شده است را مرور خواهد کرد. این رفتارها تحت تأثیر مجموعه‌ای از متغیرها،

عنوان آگونیسست اوپیوئیدی جزئی μ ، به اندازه یک آگونیسست کامل مواد افیونی μ ، مانند متادون، هروئین یا اکسی کدون، فعالیت ذاتی مشابهی را اعمال نمی‌کند. در مقایسه با آگونیسست‌های کامل مواد افیونی μ ، بوپرنورفین دارای مکانیسمی با نمایه ایمنی برتر می‌باشد. این مشخصات آگونیسست جزئی باعث شده است که برخی پیشنهاد کنند که بوپرنورفین در مقایسه با آگونیسست‌های کامل μ ، سوء مصرف را کاهش می‌دهد، اما باید بدانیم که بوپرنورفین می‌تواند اثرات حاد معادل دوز ۶۰ میلی گرم متادون ایجاد کند (والش و همکاران، ۱۹۹۴) و بنابراین، در افراد بدون وابستگی فیزیکی، بوپرنورفین برای سوء مصرف جذاب است. با این حال، بوپرنورفین همچنین به دلیل میل ترکیبی بالا/اشغال گیرنده‌های اوپیوئیدی μ بالا، همراه با اثرات آگونیسست جزئی می‌تواند منجر به ترک سریع در افراد وابسته به مواد افیونی شود. این ممکن است در برخی رخ دهد اما در برخی دیگر نه که به نظر می‌رسد به مواد افیونی نگهدارنده، درجه وابستگی فیزیکی (یعنی دوز نگهدارنده)، زمان پس از آخرین مصرف و میزان دوز بوپرنورفین بستگی دارد. BUP/NX به عنوان یک فرمول بازدارنده سوء مصرف توسعه داده شد. گنجاندن نالوکسان هنگامی که دارو با بکار بردن تزریق نادرست استفاده می‌شود [و نالوکسان در دسترس است]، در یک فرد وابسته به مواد افیونی منجر به ترک سریع دارو می‌شود (مندلسون و همکاران، ۱۹۹۹؛ استولر و همکاران، ۲۰۰۱). علاوه بر این، داده‌های اخیر گزارش داده اند که استنشاق قرص‌های BUP/NX پس از خرد کردن از طریق بینی، غلظت‌های مرتبط بالینی نالوکسان را نیز نشان می‌دهد (Middleton et al., ۲۰۱۱) که تحت برخی شرایط می‌تواند منجر به ترک سریع شود. با این حال، به طور کلی، اثرات نالوکسان به دلیل نیمه عمر کوتاه آن (۶۰ - دقیقه) کوتاه است، و نسبت دوز نالوکسان/بوپرنورفین (۱:۴) به اندازه کافی بالا نیست که به طور کامل اثرات آگونیسستی بوپرنورفین را مسدود کند. گزارش‌ها و مطالعات

موردی متعددی نشان داده‌اند که استراتژی‌هایی (مانند تجویز دوزهای بسیار کوچک تقسیم شده BUP/NX) وجود دارد که می‌توان از آنها برای دور زدن روند ترک پس از تزریق BUP/NX توسط افراد وابسته به مواد افیونی استفاده کرد. بنابراین، ویژگی بازدارنده سوء مصرف نالوکسان در محصول ترکیبی تنها به زیر مجموعه‌ای از شرایط مرتبط است. در حالی که فرمول ترکیبی فرمول توصیه شده برای ارائه دهندگان برای تجویز است، داوطلبان پژوهشی در مطالعات آزمایشگاهی و اپیدمیولوژیک به طور کلی گزارش کرده‌اند که وقتی هر دو BUP و BUP/NX در دسترس هستند، بیماران BUP را به BUP/NX ترجیح می‌دهند و زمانی که آگونیسست‌های کامل اوپیوئیدی μ در دسترس است، آگونیسست‌های کامل نسبت به هر دو فرمولاسیون بوپرنورفین ترجیح داده می‌شوند.

اپیدمیولوژی سوء استفاده از بوپرنورفین:

عوامل متعددی در هدایت یک داروی خاص برای استفاده غیرقانونی توسط افراد بدون نسخه قانونی نقش دارند، از جمله: در دسترس بودن دارو، قیمت، خواص دارویی، عوامل روانی-اجتماعی و محیطی (به عنوان مثال، سیستم‌های توزیع و شبکه‌های اجتماعی ایجاد شده) و در مورد مواد افیونی، میزان نظارت بر دوز و میزان برآورده شدن تقاضای درمان. با این حال، مهم است که بدانیم سوء استفاده از دارو (از جمله به اشتراک گذاری یا فروش یک داروی تجویز شده) ممکن است یک رفتار نسبتاً رایج باشد، چیزی که محدود به افراد مبتلا به اختلالات وابستگی به مواد نیست. به عنوان مثال، داده‌های نظرسنجی ملی خانوارهای ایالات متحده در مورد مصرف مواد مخدر و سلامت گزارش داد که نزدیک به ۱۷ میلیون نفر از داروهای روان درمانی نسخه‌ای استفاده کردند که در سال گذشته برای آنها تجویز نشده بود (SAMHSA, ۲۰۱۳). در یک نظرسنجی ملی کوچک‌تر، ۲۳٪ از افراد اعتراف کردند که داروهای تجویزی خود را با دیگران به

اشتراک گذاشته‌اند و ۲۷٪ از آنها نیز گزارش دادند که داروهای نسخه‌ای را از شخص دیگری گرفته‌اند (گلدزورثی و همکاران، ۲۰۰۸). رایج‌ترین گروه‌های دارویی که به اشتراک گذاشته شدند، داروهای آلرژی (۲۵٪) مسکن‌ها (۲۲٪) و آنتی بیوتیک‌ها (۲۱٪) بودند. در نظرسنجی از بیماران که در برنامه‌های آگونیست مواد افیونی سرپایی (متادون یا بوپرنورفین) در مناطق جغرافیایی مشخص با ساختارهای درمانی متفاوت ثبت نام کرده‌اند، گزارش می‌دهد که ۱۸ تا ۲۸ درصد داروی خود را فروخته‌اند، داروی خود را بخشیده‌اند، مصرف آن را در حالی که تحت نظارت هستند قطع کرده‌اند، یا سایر داروهای تجویز شده را به اشتراک گذاشته‌اند. [آلمان ۲۳٪ (Stov-er، ۲۰۱۱)؛ استرالیا ۲۸٪ (لارنس و همکاران، ۲۰۱۱a)؛ ایالات متحده، ۱۸٪ (Caviness و همکاران، ۲۰۱۳)]. بنابراین، به اشتراک گذاشتن و دریافت داروهای تجویز شده منحصر به افراد مبتلا به اختلالات وابستگی به مواد مخدر نیست. با توجه به در دسترس بودن، رشد سریع و نفوذ بوپرنورفین در بازار داروهای اعتیاد، در دسترس بودن آن را به طور قابل توجهی در یک دوره زمانی نسبتاً کوتاه افزایش داده است. به عنوان مثال، در ایالات متحده، سیستم اتوماسیون گزارش‌ها و سفارشات تلفیقی (ARCOS)، که میزان مواد کنترل شده خاص را از تولید تا توزیع در سطح خرده فروشی نظارت می‌کند، گزارش می‌دهد که در سال ۲۰۱۰ بیش از ۱۹۰ میلیون واحد دوز بوپرنورفین در داروخانه‌ها توزیع شده است، که چهار برابر بیشتر از تقریباً ۴۰ میلیون واحد دوز توزیع شده تنها در چهار سال قبل در سال ۲۰۰۶ بود. (DHHS، ۲۰۱۲) قابل ذکر است، تنها ۱.۱ میلیون واحد دوز در برنامه‌های درمان مواد مخدر دارای مجوز در سال ۲۰۱۰ توزیع شد. تقریباً ۸۰۰۰۰۰ نفر در سال ۲۰۱۰ نسخه بوپرنورفین را از پزشکان دریافت کردند که نشان‌دهنده افزایش تقریباً پنج برابری نسبت به ۱۵۰۰۰۰ نفر برآورد شده در سال ۲۰۰۶ است. (DHHS، ۲۰۱۲) بنابراین، فرصت سوء استفاده، از بوپرنورفین به سرعت رشد کرده

است.

اطلاعات محدودی در دسترس است که به منبع خاص سوء استفاده از بوپرنورفین اشاره می‌کند. لارنس و همکارانش در مورد گروهی از مصرف کنندگان مواد مخدر داخل وریدی خارج از درمان (IVDU) در استرالیا گزارش سو مصرف از بوپرنورفین را دریافت کردند. اکثریت گزارش کردند که آن را از دوستان دریافت کرده‌اند (۸۱٪ BUP و ۶۳٪ BUP/NX)، تعدادی از آشنایان (۱۹٪ BUP و ۲۵٪ BUP/NX) و تعداد کمتری از فروشندگان (۱۹٪) دریافت کرده بودند. در این گروه، نیمی از دریافت کنندگان BUP معتقد بودند که این دوز مصرفی شخصی فرد دیگری بوده ولی اکثریت (۷۱٪) هزینه دارو را پرداخته بودند. جالب توجه است، برای ۷۰٪ BUP/NX درصد معتقد بودند که دوزی که دریافت کرده‌اند دوز مصرفی شخص دیگری است، کمتر از نیمی برای آن هزینه کرده و ۴۸ درصد اعلام کرده‌اند که دارو را رایگان دریافت کرده بودند. علاوه بر این، ۱۲٪ و ۹٪ از تمام دوزهای BUP/NX و BUP تجویز شده به ترتیب، گزارش کرده‌اند که به طور مخفیانه در طول نظارت، دوز مصرفی را برای استفاده بعدی از دهان خارج کرده‌اند و تنها درصد کمی از آنها (۹٪ و ۱۳٪) به منظور فروش دارو آن را استفاده نکرده‌اند (لارنس و همکاران، ۲۰۱۱a).

سوء استفاده داخل وریدی توسط بیماران و مصرف کنندگان مواد افیونی خارج از دوره درمان: استفاده نادرست داخل وریدی در درجه اول به دلیل خطرات مهم مرتبط با IVDU، از جمله گسترش بیماری‌های عفونی (مانند هپاتیت، HIV)، C، سایر عوارض پزشکی (مانند آبسه، اندوکاردیت)، و مصرف بیش از حد، مورد بررسی قرار می‌گیرد. تزریق داخل وریدی BUP و BUP/NX توسط افراد در داخل و خارج از دوره درمان در سراسر جهان گزارش شده است. در یک نظرسنجی از افرادی که بین سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۷ برای درمان سوء مصرف مواد افیونی در ایالات متحده مراجعه



کرده‌اند ($n=1000$)، درصد از شرکت‌کنندگان گزارش دادند که بوپرنورفین را برای نعشه شدن تزریق کرده‌اند، ۳۷ درصد از شرکت‌کنندگان تزریق سایر مواد افیونی نسخه‌ای را هم (مانند، اکسی کدون) به همین دلیل را گزارش کرده‌اند. (Cicero et al., ۲۰۰۷) در حالی که این مطالعه بین BUP و BUP/NX تمایز قائل نشد، سیستم نظارتی دیگری به نام RADARS (نظارت مرتبط با انحراف و سوء استفاده تحقیقاتی) شیوع سوء استفاده از BUP IV و BUP/NX را در ماه گذشته در ایالات متحده را به ترتیب ۴۵.۵٪ و ۱۶.۳٪ توسط افرادی که برای درمان سوء مصرف مواد افیونی مراجعه می‌کنند، گزارش کرد. (Dart, ۲۰۱۱). شیوع کمتر تزریق BUP/NX در مقایسه با BUP در کشورهای دیگر نیز گزارش شده است. در استرالیا، متادون مایع، BUP و BUP/NX همگی درمان‌های موجود هستند و همگی به یک دوره دوز نظارت شده اولیه نیاز دارند. در میان بیمارانی که هر یک از این داروها را به عنوان بخشی از OBOT دریافت می‌کنند، تزریق هفتگی دارو برای BUP/NX (هفت درصد) در مقایسه با BUP (سیزده درصد) به طور قابل توجهی کمتر بود، اما مشابه متادون مایع (هشت درصد) بود (Degenhardt et al., ۲۰۰۹). داده‌های جدیدتر از فرانسه، جایی که فرمولاسیون‌های ژنریک از سال ۲۰۰۶ در دسترس بوده است، تفاوت‌های قابل توجهی را در شیوع تزریق ژنریک ($n=537$) از ۵٪ (در مقابل نام تجاری $n=1159$) BUP از ۱۰٪ در میان بیماران مورد بررسی که OBOT از طریق کلینیک‌های تخصصی درمان اعتیاد (یعنی نه توسط پزشکان عمومی) دریافت می‌کردند، گزارش کردند. (نورد من و همکاران، ۲۰۱۲) دلیل این تفاوت‌ها مشخص نبود، اما نویسندگان حدس می‌زنند که نفوذ به بازار، ترجیحات بیمار، آشنایی با نام تجاری، طعم دهنده‌ها یا سایر مواد کمکی، یا حتی تفاوت‌های ظریف در فراهمی زیستی می‌تواند از عوامل موثر باشد. تنها یک مطالعه تا به امروز شیوع تزریق مکرر (حداقل هفتگی) BUP/NX را با قرص‌های BUP/

NX مقایسه کرده است (لارنس و همکاران، ۲۰۱۴). این مطالعه استرالیایی در سال ۲۰۱۲ با استفاده از دو نمونه مجزا انجام شد: ۱) مصرف‌کنندگان مواد مخدر تزریقی خارج از درمان (۵۴۱ نفر) و ۲) بیماران تحت درمان اعتیاد به مواد افیونی با دارو درمانی بوپرنورفین یا متادون (۵۴۴ نفر).

تفاوت معنی‌داری را در هیچ یک از نمونه‌ها در شیوع تزریق مکرر BUP/NX (خارج از درمان: ۱٪ بیماران: ۳٪) در مقایسه با قرص‌های BUP/NX (خارج از درمان ۳٪ بیماران ۹٪) نشان نداد. این درصدها مشابه شیوع تزریق مکرر متادون بود (۴٪ در بین افراد خارج از درمان ۳٪ در بین بیماران). تزریق مکرر BUP (خارج از درمان: ۶٪، ۱۱٪ در میان بیماران) بیشتر از هر دو فرمولاسیون BUP/NX بود. گزارش‌هایی مبنی بر اینکه میزان تزریق بوپرنورفین از هروئین، متادون یا سایر مسکن‌های آگونیست کامل اویوئیدی μ پیشی می‌گیرد، در سراسر جهان نادر است. در ایالات متحده، جایی که مسکن‌های آگونیست کامل افیونی μ و هروئین در دسترس است، بوپرنورفین به ندرت به عنوان داروی اصلی سوء مصرف در میان افرادی که به دنبال درمان سوء مصرف دارو با نسخه هستند توصیف می‌شود (۳٪). (سیسرو و همکاران، ۲۰۰۷). با این حال، این مورد در همه کشورها، مانند فنلاند و مالزی، که در آنها به دلیل شرایط منحصر به فرد در هر دو کشور، مشکلات بسیار بزرگ‌تری در مورد تزریق منظم بوپرنورفین پدید آمده، صادق نبوده است. در فنلاند در اواخر دهه ۱۹۹۰ کاهش عرضه هروئین از افغانستان دسترسی به هروئین را سخت کرد که با افزایش تعداد مصرف‌کنندگان روزانه بوپرنورفین داخل وریدی، مشکلات قابل توجهی ایجاد شد (NBI Uosukainen et al., ۲۰۱۳c, ۲۰۰۳). مقامات فنلاند گزارش دادند که منبع اولیه استفاده نادرست از BUP خارج از مرزهای آن بوده است. (فورسل و همکاران ۲۰۱۰). تا سال ۲۰۰۱، BUP جایگزین هروئین به عنوان رایج‌ترین مواد افیونی مورد سوء مصرف در میان افرادی که به دنبال

درمان اعتیاد بودند، شد (Uosukainen et al., ۲۰۱۳). به طور متوسط در دوره ۱۱ ساله از ۲۰۰۸-۱۹۹۸، ۱۶٪ از افراد مورد بررسی که به دنبال هر نوع درمان سوء مصرف مواد بودند، بوپرنورفین را به عنوان داروی اصلی سوء مصرف خود شناسایی کردند. ۸۰ درصد از آنها به صورت داخل وریدی استفاده می کردند و اکثر آنها نیز از سایر داروهای نسخه ای سوء استفاده می کردند (Uosukainen et al., ۲۰۱۳b). درمان برای افرادی که از بوپرنورفین سوء استفاده می کردند عمدتاً با لوفکسیدین و پروتکل های ترک بود و مشابه کسانی که سوء مصرف اولیه هروئین داشتند میزان مرگ و میر بالا بود (Uosukainen et al., ۲۰۱۳b). به دلیل ظهور گسترده سوء مصرف BUP وریدی، BUP فقط به درمان در دوران بارداری محدود شد و BUP/NX، که در سال ۲۰۰۶ معرفی شد، به فرمول رایج تری تبدیل شد. قابل توجه است که درمان با BUP و BUP/NX دارای معیارهای سختگیرانه ای برای ورود به درمان هستند که در کلینیک های تخصصی درمان اعتیاد که در آن دوز رعایت و نظاره می شود شروع می شود (فورسل و همکاران، ۲۰۱۰، Uosukainen et al., ۲۰۱۳a). برای ارزیابی تأثیر معرفی BUP/NX در فنلاند بر شیوع تزریق BUP یک نظرسنجی از شرکت کنندگان تعویض سوزن خارج از دوره درمان در سال ۲۰۰۵ (۱۷۶ نفر) و در سال ۲۰۱۰ (۲۷۶ نفر) صورت گرفت. استفاده نادرست از تزریق روزانه BUP از ۸۱.۷٪ در سال ۲۰۰۵ به ۷۴.۳٪ در سال ۲۰۱۰ کاهش یافت. با این حال BUP رایج ترین دارو مورد سوء استفاده وریدی باقی ماند. استفاده از تزریق روزانه BUP/NX در سال ۲۰۱۰، ۱۴.۷ درصد گزارش شد که بیش از ۵ برابر کمتر از تزریق روزانه BUP در میان شرکت کنندگان تعویض سوزن بود. اکثریت (۶۴٪) این نمونه در سال ۲۰۱۰ تمایل خود را برای ورود به درمان نگهدارنده مواد افیونی تایید کردند.

متأسفانه، تقریباً ۵۰٪ گزارش کردند که برای درمان پذیرفته نشدند. نویسندگان مطالعه تا حدی به

این نتیجه رسیدند که در فنلاند به گزینه های درمانی نگهدارنده مواد افیونی بیشتری نیاز است. در مالزی، تزریق BUP مدت کوتاهی پس از معرفی آن در سال ۲۰۰۲ در طی یک گسترش سریع OBOT که عمدتاً توسط پزشکان عمومی ارائه شد که هیچ آموزش یا دستور العمل تمرینی برای OBOT دریافت نکرده بودند، پدیدار شد (Vicknasingam et al., ۲۰۱۰). علاوه بر این ارائه دهندگان در صورت تجویز دارو درآمد اضافی دریافت می کردند و برای داروهای بیش تری که تجویز می کردند، پول بیش تری دریافت می کردند. گزارش هایی مبنی بر تجویز و توزیع مکرر داروها به صورت هفتگی تا ماهانه منتشر شد. در سال ۲۰۰۶، یک نظرسنجی گزارش داد که از بین ۲۷۶ نفری که با استفاده از BUP وریدی هفتگی در گذشته شرکت کرده بودند، ۶۳٪ BUP روزانه تزریق می کردند که بیشتر (یعنی ۷۶٪ گزارش ها) از یک کلینیک خصوصی دریافت می شد (Vicknasingam et al., ۲۰۱۰). در سال ۲۰۰۶ از بازار مالزی حذف شد و در سال ۲۰۰۷ با BUP/NX جایگزین شد. یک آموزش اجباری ۸ ساعته معرفی شد و ثبت ملی بیماران دریافت کننده BUP/NX ایجاد شد مدت کوتاهی پس از اینکه BUP/NX در سال ۲۰۰۷ در دسترس قرار گرفت، یک نظرسنجی ۲۰۴ نفر را که مادام العمر از BUP/NX IV استفاده می کردند را بررسی کرد. در این نمونه ۳۴٪ BUP/NX روزانه تزریق می کردند. مهم ترین دلایل برای تزریق BUP/NX عبارتند از: درمان اعتیاد (۸۱٪)؛ کاهش عوارض ترک (۷۰٪)؛ ارزان تر از هروئین (۵۷٪) و برای لذت (۳۶٪). شایع ترین منبع مجدداً پزشکان عمومی مراکز خصوصی (۷۷٪) بودند. نویسندگان مطالعه کاهش انگیزه های مالی را به پزشکان برای توزیع مقادیر زیاد BUP/NX توصیه کردند (Vicknasingam et al., ۲۰۱۰). همکاران، (۲۰۱۰).



عوامل خطر برای سوء استفاده داخل وریدی بوپرنورفین:

تزریق هر دارویی می‌تواند باعث ایجاد مشکلات پزشکی از آسیب موضعی بافت (به عنوان مثال نکروز بافتی، آبسه) تا عفونت‌های سیستمیک مانند اندوکاردیت شود. اینها همچنین پیامدهایی هستند که با تزریق بوپرنورفین گزارش شده‌اند (Gouny et al., ۲۰۰۹; Ho et al., ۱۹۹۹). علاوه بر این، تزریق داروهایی که برای مصرف خوراکی در نظر گرفته شده‌اند ممکن است حاوی تالک و سایر مواد کمکی باشد که در صورت تزریق می‌تواند باعث عوارض سیستمیک اضافی مانند گرانولوم‌های ریوی شود (Waller et al., ۱۹۸۰). گزارش‌هایی از عفونت‌های غیر معمول مانند کاندیدیازیس پس از خارج کردن بوپرنورفین از دهان (در حالی که تحت نظارت باید مصرف می‌شده) به منظور تزریق (آبولتینز و همکاران، ۲۰۰۵) و پس از تزریق BUP که با محلول‌های آلوده ترکیب شده، رخ داده است (Cassoux et al., ۲۰۰۲). همچنین گزارش‌های موردی از آسیب‌شناسی شدید کبد پس از مصرف تزریقی وجود دارد که گاهی اوقات شامل سایر هپاتوتوکسین‌ها و یا عفونت همزمان با هپاتیت B و یا C می‌شود (برسون و همکاران ۲۰۰۱؛ هرو و همکاران، ۲۰۰۴).

نگران‌کننده‌ترین پیامد سلامت عمومی که با هر دارویی مرتبط است، مرگ است. مرگ و میر ناشی از بوپرنورفین در فرانسه به خوبی توصیف شده است، جایی که درمان با BUP به سرعت از ۱۰۰۰ بیمار در سال ۱۹۹۴ به ۵۵۰۰۰ بیمار در سال ۱۹۹۸ افزایش یافت (Auriacombe et al., ۲۰۰۱) OBOT عمدتاً توسط پزشکان عمومی ارائه می‌شود (Auriacombe et al., ۲۰۰۴) و همکاران (۲۰۰۴) که می‌توانند BUP را برای تعداد نامحدودی از بیماران و بدون هیچ آموزش لازم تجویز کنند. در حال حاضر حداکثر هفت روز دوز مصرفی در خانه توصیه می‌شود (Auriacombe et al., ۲۰۰۴) و در حالی که نیازی به دوز نظارت شده، آزمایش داروی ادرار

و مشاوره نیست، داروخانه‌های فرانسوی می‌توانند در صورت درخواست پزشک، دوز تحت نظارت روزانه را ارائه دهند. (ویگناو و همکاران، ۲۰۰۱). با کمال تعجب، دوزهای نگهدارنده بوپرنورفین غالباً (۴۳٪) با بنزودیازپین‌ها تجویز می‌شد (Thirion et al., ۲۰۰۲) که به دنبال آن گزارش‌هایی از مرگ و میر ناشی از BUP دریافت شد. متوفیان اغلب آزمایش‌های سم‌شناسی مثبت برای بنزودیازپین‌ها و نشانه‌های مصرف داروی تزریقی داشتند، که نشان می‌دهد مصرف همزمان بنزودیازپین‌ها و همچنین تجویز استفاده غیر دهانی از عوامل خطر مرگ هستند (رینود و همکاران ۱۹۹۸؛ تراکوی و همکاران، ۱۹۹۸). سایر کشورها نیز مرگ‌های مرتبط با بوپرنورفین را گزارش کرده‌اند که اغلب در زمینه مصرف همزمان بنزودیازپین‌ها و یا الکل است و این واقعیت را برجسته می‌کند که مصرف ترکیبی با داروهای تضعیف CNS غیر بنزودیازپین نیز یک عامل خطر برای ورود و مرگ است (Hakkinen et al., ۲۰۱۲؛ سلدن و همکاران، ۲۰۱۲). نرخ مرگ و میر متناسب به BUP در مقایسه با مرگ‌های ناشی از متادون در فرانسه طی سال‌های ۱۹۹۴ تا ۱۹۹۸، ۳ برابر کمتر از تعداد بیماران دریافت‌کننده هر دارو درمانی بود (Auriacombe et al., ۲۰۰۱). نکته مهم این است که تعداد مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد مخدر در فرانسه از سال ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۹ به میزان ۷۹ درصد کاهش یافته است در حالی که درمان اعتیاد با BUP و متادون بیش از ۹۵ درصد افزایش یافته و برنامه‌های تعویض سرنگ توسعه یافته است (Auriacombe et al., ۲۰۰۴). در ایالات متحده، در حال حاضر حدود ۲۳۰۰۰ پزشک برای ارائه OBOT مجوز دارند (۲۸٪ از آنها دارای محدودیت داشتن ۱۰۰ بیمار هستند بقیه دارای محدودیت ۳۰ بیمار هستند. خدمات ملی اطلاعات فنی سازمان مبارزه با مواد مخدر، ۲۰۱۳). تعداد مرگ و میر ناشی از محصولات بوپرنورفین زیر زبانی (از جمله ژنریک‌ها) که به طور خاص توسط سازمان غذا و دارو برای نشان دادن درمان وابستگی به مواد



افیونی تایید شده است از سال ۲۰۰۲ تا اکتبر ۲۰۱۳ در مجموع به ۴۶۴ نفر رسیده است. از ۴۶۴ مرگ، ۲۹ مورد مرگ حین تولد/نوزادی (به عنوان مثال، سقط جنین، مرده زایی) وجود داشت که به موجب آن مادر در دوران بارداری بوپرنورفین مصرف کرده است (معلوم نیست که آیا مادر به عنوان بخشی از درمان اعتیاد بوپرنورفین دریافت می کرده یا خیر)، همچنین ۶ مورد مرگ نوزادان و ۳ مورد مرگ غیر نوزادان وجود داشت. در مجموع ۴۲۳ مرگ (۹۱٪) شامل مصرف BUP/NX و ۴۱ مورد (۹٪) شامل مصرف BUP بود. این نتایج نباید به گونه ای تفسیر شوند که نشان دهد BUP/NX کمتر از BUP ایمن است زیرا BUP/NX به طور گسترده تری نسبت به BUP تجویز شده است و متأسفانه بسیاری از این مرگ ها (n=۲۳۸) بدون ارزیابی علت/نقش بوپرنورفین در مرگ به RBP گزارش شده اند. همچنین مشخص نیست که چه نسبتی شامل استفاده از بنزودیازپین ها یا سایر داروهای تضعیف CNS است. با این حال، یکی از راه های کنترل در دسترس بودن دارو در محاسبه میزان مرگ و میر BUP/NX در مقابل BUP، محاسبه سال های درمان بیمار با فرض دوز متوسط ۱۶ میلی گرم در روز برای هر بیمار بر اساس مقدار محصول فروخته شده است. (از سال ۲۰۰۳ برای قرص های Suboxone® و Subutex® و از سپتامبر ۲۰۱۰ برای Suboxone® one تا سپتامبر ۲۰۱۳؛ اطلاعات برای محصولات ژنریک در دسترس نیست).

محاسبات از RBP نشان می دهد که ۱,۵۱۰,۱۰۹ سال های درمان بیمار (PTY) برای Suboxone® (یعنی ۹۸۱,۰۵۶ PTY برای قرص Sub-oxone® و ۵۲۹,۰۵۳ PTY برای بوپرنورفین/نالوکسان®) و ۳۰,۷۰۱ PTY برای قرص Sub-utex® وجود داشته است. بنابراین، قرار گرفتن در معرض محصولات ۴۹ Suboxone برابر بیشتر از قرص های Subutex® است که نشان می دهد میزان مرگ و میر ناشی از ۱۰ BUP/NX برابر بیشتر از BUP است که در واقع کمتر از حد انتظار است.

اگرچه این نتیجه قطعی نیست زیرا تعداد مرگ و میرها شامل محصول ژنریک می شود در حالی که محاسبات PTY ژنریک ها را حذف می کند. همچنین مهم است که به یاد داشته باشیم که عوارض و مرگ و میر در میان افراد وابسته به مواد افیونی درمان نشده، از جمله جنین ها و نوزادان زنان باردار بیشتر از جمعیت عمومی بدون سوء مصرف مواد است (آلومی ۱۹۸۸، هالس ۱۹۹۸، نیومارک ۲۰۰۰). در میان زنان باردار وابسته به مواد افیونی، سایر مصرف مواد همراه، موقعیت های اجتماعی (مانند خشونت خانگی، مشکلات دسترسی به مراقبت های دوران بارداری)، و مشکلات پزشکی (مانند عفونت ها) و مشکلات روانپزشکی همگی می توانند بر پیامدهای جنینی و نوزادی تأثیر منفی بگذارند (کالتنباخ ۲۰۱۳، لودلو ۲۰۰۴). به عنوان مثال، اکثر زنان باردار وابسته به مواد افیونی (حدود ۹۰٪) سیگار می کشند (Quigley ۲۰۰۳، ten) و سیگار یک عامل خطر مستقل برای سقط جنین خود به خود، مرده زایی و سندرم مرگ ناگهانی نوزاد است (راجرز، ۲۰۰۸). در این میان تعداد مرگ و میرهای مرتبط با بوپرنورفین احتمالاً دست کم گرفته می شود زیرا پزشکان به طور معمول برای بوپرنورفین آزمایش نمی کردند بنابراین تعداد مرگ و میر ناشی از ضددردهای افیونی آگونیست کامل به طور قابل توجهی بیشتر است. به عنوان مثال، در سال ۲۰۰۸، مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) ۱۴۸۰۰ مرگ ناشی از داروهای ضد درد اپیوئیدی را گزارش کردند، و هیچ مدرکی مبنی بر کاهش مرگ و میر ناشی از این دسته از داروها وجود ندارد. همچنین گزارش های فزاینده ای در مورد مواجهه کودکان با بوپرنورفین وجود دارد (بویر و همکاران ۲۰۱۰؛ مارتین و روک، ۲۰۱۱؛ پدپاتی و بیتمن، ۲۰۱۱).

CDC (www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm۶۲۰۳a۵.htm) گزارش می دهد که BUP/NX «باعث ۹.۵ درصد بستری های اورژانسی برای مصرف دارو توسط کودکان کمتر از ۶ سال شده است که نسبت بیشتری نسبت به



هر داروی دیگری بود، در سال ۲۰۰۹ محصولات بوپرنورفین تنها ۲.۲ درصد از کل نسخه‌های مخدر خرده فروشی و ۰.۱۶ درصد از کل نسخه‌های مخدر خرده فروشی را تشکیل می‌دادند. در حالی که CDC بین قرار گرفتن در معرض قرص BUP/NX و قرار گرفتن در معرض فیلم زیر زبانی تفاوتی قائل نشد، مطالعه اخیر میزان کمتری از مواجهه غیر عمدی با فیلم زیرزبانی BUP/NX را در بین کودکان ۲۸ روزه تا ۶ ساله در مقایسه با قرص BUP/NX و BUP گزارش کرد (Lavonas et al., ۲۰۱۳). برای همه بیماران دریافت کننده بوپرنورفین مهم است که بدانند مصرف بوپرنورفین حتی بدون سایر داروها می‌تواند در کودکان کشنده باشد. باید از قرار گرفتن ناخواسته کودکان در معرض این دارو پیشگیری شود. پزشکان باید در مورد لزوم نگهداری ایمن با همه بیماران صحبت کنند زیرا منبع این دارو می‌تواند از خانواده و دوستانی باشد که خودشان بچه دار نباشند. به طور کلی، نمایه ایمنی بوپرنورفین در ایالات متحده نسبت به متادون با نرخ گزارش‌های سو استفاده از دارو و تماس با مراکز مسمومیت ۲ تا ۳ برابر کمتر از متادون به نظر می‌رسد (Dasgupta et al., ۲۰۱۰). همچنین، مشابه فرانسه، داده‌های اخیر نشان می‌دهد که رابطه معناداری بین کاهش مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد هروئین به دنبال تصویب و اجرای تجویز بوپرنورفین در سیستم درمان در شهر بالتیمور، منطقه‌ای از ایالات متحده با میزان بالای سوء مصرف هروئین و مرگ و میر ناشی از هروئین وجود دارد (شوارتز و همکاران، ۲۰۱۳). علاوه بر این، یافته‌ها مبنی بر ارتباط بیشتر مرگ‌های مرتبط با بوپرنورفین با بنزودیازپین‌ها مشابه مرگ‌های مربوط به هروئین متادون و آگونیست اوپیویدی کامل mu نشان می‌دهد که اثرات افسردگی تنفسی بوپرنورفین در حضور بنزودیازپین‌ها و الکل افزایش می‌یابد. بنابراین، در دسترس بودن بنزودیازپین (و تجویز همزمان)، انحراف و استفاده نادرست مستلزم توجه بیشتر سیاستگذاران پزشکی، علمی و عمومی است زیرا این دسته دارویی به آسیب‌های سلامت

عمومی کمک می‌کند. در طول معرفی بوپرنورفین در فرانسه، یک مشکل مهم در مورد سوء مصرف همزمان بنزودیازپین با فلونیتراپام، به طور خاص، ایجاد شد. در پاسخ، آژانس داروی فرانسه مقررات فلونیتراپام را تغییر داد تا تجویز و توزیع آن را محدود کند و سوء مصرف آن کاهش یافت. با این حال، این امر باعث افزایش سوء مصرف کلونازپام شد تا اینکه کنترل نظارتی آن در سال ۲۰۱۰ تشدید شد و تجویز آن به حداکثر ۴ هفته به عنوان یک عامل خواب‌آور و ۱۲ هفته به عنوان یک ضد اضطراب محدود شد (Frauger et al., ۲۰۱۳).

رفتارهای تمرینی توصیه شده برای جلوگیری از سوء استفاده و انحراف:

ارائه دهندگان OBOT باید در نظر بگیرند که عملکرد آنها، که باید از اجزای متعددی تشکیل شده باشد می‌تواند به حداقل رساندن سوء استفاده و انحراف در صورت وقوع کمک کند. برای جلوگیری از جذب افرادی که به دنبال دارو برای فروش در خیابان هستند، ارائه دهنده OBOT می‌تواند برنامه‌ریزی با جنبه‌های متعددی از درمان و ویزیت‌های مکرر داشته باشد (مانند ارزیابی نظارت) تا زمانی که وضعیت بیمار ثابت شود. استفاده از فرمول ترکیبی BUP/NX در مقابل فرمول BUP باید برای بیماران غیر باردار با توجه به وضعیت سوء مصرف آن ترجیح داده شود. به دلیل ارزان‌تر بودن BUP نسبت به BUP/NX باشد، ممکن است درخواست‌هایی به ویژه توسط بیمارانی که بیمه درمانی ندارند برای تجویز BUP شود. چنین مواردی نیاز به ارزیابی فردی دقیق و مستندسازی خطرات و مزایای فردی تجویز فرمولاسیون بدون نالوکسان دارد (به عنوان مثال، آیا هیچ درمانی جایگزین دیگری وجود ندارد؟ آیا این بیمار به دلیل سابقه IVDU در معرض خطر بالای سوء استفاده وریدی است؟). دوز درمانی و تجویز نیز مهم است. بروشور FDA برای بسته BUP/NX بیان می‌کند که بالاترین دوز توصیه شده ۲۴ میلی گرم در روز است. دوز بالای ۲۴ میلی گرم

در روز تایید نشده است. پزشکان باید دلیلی برای پیشی گرفتن از این دوز داشته باشند، از جمله نشان دادن اینکه دوزهای روزانه کمتر برای درمان کافی نبودند. تا به امروز هیچ مطالعه‌ای وجود ندارد که نشان دهد دوزهای بالاتر از ۲۴ میلی گرم در روز نتایج بهتری نسبت به ۲۴ میلی گرم در روز ایجاد می‌کند. اکثر بیماران با دوزهای بین ۸-۲۴ میلی گرم در روز به ثبات می‌رسند. همانطور که قبلاً با مطالعه استرالیا مشخص شد مهم است که به یاد داشته باشید که نظارت در هنگام دریافت دارو انحراف و سوء استفاده را از بین نمی‌برد.

متادون مایع و قرص‌های بوپرنورفین را می‌توان در دهان نگه داشت و در میان بیمارانی که انگیزه استفاده نادرست و انحراف را دارند، در صورت وقفه کوتاهی در نظارت (به عنوان مثال، ناظر برای لحظه‌ای برمی‌گردد، عدم بررسی دهان) از دهان خارج کرد. مقایسه اخیر بین قرص BUP/NX و محصول نوار شکل نشان می‌دهد که نظارت ممکن است در مصرف نوع نوار شکل مؤثرتر باشد زیرا سریع‌تر حل می‌شود و چسبندگی بیشتری نسبت به قرص دارد که خارج کردن آن از دهان را دشوار می‌کند (Lintzeris و همکاران، ۲۰۱۳). در حالی که داده‌های محدودی در مورد دوز نظارت شده و نتایج درمان وجود دارد، یک مطالعه تصادفی کنترل شده نشان داد که دوز سه بار در هفته در مقابل یک بار در هفته بوپرنورفین تحت نظارت در OBOT باعث کاهش رضایت از درمان بیمار شد و هیچ تفاوتی در حفظ درمان، استفاده از مواد افیونی، یا پایبندی به دارو وجود نداشت (بری و همکاران، ۲۰۰۷؛ فیلین و همکاران، ۲۰۰۶). برخی از بیماران ممکن است به یک روش درمانی جایگزین یا دارویی مانند متادون نیاز داشته باشند (Kakko et al., ۲۰۰۷).

نتیجه‌گیری

به طور کلی، به نظر می‌رسد انحراف و سوء استفاده از بوپرنورفین از رفتارهای رایج افراد معتاد به مواد افیونی است، میزان استفاده از دارو، روش

سو استفاده و آسیب‌های بعدی تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار می‌گیرد. این عوامل شامل مشخصات فارماکولوژیک فرمولاسیون‌های خاص بوپرنورفین، وضعیت وابستگی فیزیکی فرد، تجربه فردی از مسیر مصرف دارو در دسترس بودن بوپرنورفین یا مواد افیونی جایگزین در محیط، و سیاست‌های عمومی در داخل و مناطق جغرافیایی اطراف آن در مورد خدمات درمان اعتیاد به مواد افیونی می‌باشد. متأسفانه، مرگ و میر ناشی از بوپرنورفین در سرتاسر جهان اتفاق افتاده است، که بیشتر در ترکیب با داروهای تضعف CNS بوده است. در ایالات متحده، تعداد مرگ‌های ناشی از بوپرنورفین در مقایسه با مرگ‌های ناشی از متادون و سایر داروهای تجویزی آگونیست اپیوئیدی کامل بسیار کمتر است. نکته مهم، داده‌های اپیدمیولوژیک از فرانسه و ایالات متحده نشان داد که با گسترش OBOT، کاهش کلی در مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد مخدر وجود داشت. بنابراین، در هر اقدامی که برای به حداقل رساندن انحراف و استفاده نادرست بوپرنورفین انجام می‌شود، باید مراقب باشیم که مزایای مثبت برای بیمار و سلامت عمومی حاصل از دسترسی گسترده به درمان را تضعیف نکند.



کارآزمایی کنترل فشار خون در بیماران مسن مبتلا به فشار خون بالا

نویسندگان:

Weili Zhang, M.D., ShuyuanZhang, Ph.D., Yue Deng, Ph.D., Shouling Wu, M.D., Jie Ren, M.D., Gang Sun, M.D., JinfengYang, M.D.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

چکیده:

پیش زمینه:

بستری شدن در بیمارستان به دلیل آنژین ناپایدار، نارسایی قلبی حاد جبران نشده، عروق کرونر مجدد، فیبریلاسیون دهلیزی، یا مرگ ناشی از علل قلبی عروقی بود.

طراحی: یک کارآزمایی تصادفی شده، چند مرکزی آینده‌نگر، بررسی کرد که آیا کنترل شدید فشار خون مزایای قلبی عروقی بیشتری نسبت به کنترل استاندارد فشار خون در بیماران مسن تر مبتلا به فشار خون بالا دارد یا خیر.

هدف مناسب برای فشار خون سیستولیک به منظور کاهش خطر قلبی عروقی در بیماران مسن تر مبتلا به فشار خون همچنان نامشخص است.

روش‌ها:

در این کارآزمایی تصادفی کنترل شده چند مرکزی، بیماران چینی ۶۰ تا ۸۰ ساله مبتلا به فشار خون بالا را به هدف فشار خون سیستولیک ۱۱۰ تا کمتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه (درمان فشرده) یا هدف ۱۳۰ تا کمتر از ۱۵۰ میلی‌متر جیوه (درمان استاندارد) اختصاص دادیم. پیامد اولیه ترکیبی از سکته مغزی، سندرم حاد کرونری (انفارکتوس حاد میوکارد و



مداخلات:

نتیجه‌گیری

در بیماران مسن‌تر مبتلا به فشار خون بالا، درمان فشرده با هدف فشار خون سیستولیک ۱۱۰ تا کمتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه منجر به بروز کمتر حوادث قلبی عروقی نسبت به درمان استاندارد با هدف ۱۳۰ تا کمتر از ۱۵۰ میلی‌متر جیوه شد. (تأمین شده توسط آکادمی علوم پزشکی چین و دیگران؛ شماره STEP ClinicalTrials.gov.NCT۰۳۰۱۵۳۱۱)

۸۵۱۱ بیمار چینی ۶۰ تا ۸۰ ساله که فشار خون سیستولیک ۱۴۰ تا ۱۹۰ میلی‌متر جیوه داشتند یا از داروهای ضد فشار خون استفاده می‌کردند، به طور تصادفی به درمان فشرده (هدف فشار خون سیستولیک، ۱۱۰ تا کمتر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه) یا درمان استاندارد (هدف، ۱۳۰ تا کمتر از ۱۵۰ میلی‌متر جیوه) اختصاص داده شدند.

نتایج

از ۹۶۲۴ بیمار غربالگری شده برای واجد شرایط بودن، ۸۵۱۱ نفر در کارآزمایی ثبت نام کردند. ۴۲۴۳ نفر به طور تصادفی در گروه درمان فشرده و ۴۳۶۸ نفر در گروه درمان استاندارد قرار گرفتند. در اولین سال پیگیری، میانگین فشار خون سیستولیک ۱۲۷/۵ میلی‌متر جیوه در گروه تحت درمان فشرده و ۱۳۵/۳ میلی‌متر جیوه در گروه درمان استاندارد بود. در طول یک دوره پیگیری متوسط ۳/۳۴ ساله، رویدادهای پیامد اولیه در ۱۴۷ بیمار (۳/۵٪) در گروه تحت درمان فشرده، در مقایسه با ۱۹۶ بیمار (۴/۶٪) در گروه درمان استاندارد رخ داد.

(نسبت خطر ۷۴/۰ فاصله اطمینان ۹۵٪ [۰/۰۶، CI] تا ۰/۹۲، $P = ۰/۰۰۷$). نتایج برای اکثر اجزای منفرد پیامد اولیه نیز درمان فشرده را ترجیح داد: نسبت خطر سکتة مغزی (۰/۶۷، ۹۵٪ فاصله اطمینان (CI) ۰/۴۷ تا ۰/۹۴)، نارسایی حاد قلب جبران نشده (۰/۲۷، ۹۵٪ فاصله اطمینان (CI) ۰/۰۹ تا ۰/۹۸)، کوروناریزه شدن مجدد (۰/۴۰، ۹۵٪ CI تا ۱/۱۸) فیبریلاسیون دهلیزی (۰/۹۶، ۹۵٪ CI تا ۱/۶۸)، و مرگ ناشی از علل قلبی عروقی (۰/۷۲، ۹۵٪ CI تا ۱/۳۲) بود. نتایج برای ایمنی و پیامدهای کلیوی بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت، به جز بروز افت فشار خون، که در گروه تحت درمان شدید بیشتر بود.



پیشگیری از شکستگی با تزریق کم تکرار زولدرونات در زنان ۵۰ تا ۶۰ سال

نویسندگان:

Mark J. Bolland, M.B., Ch.B., Ph.D., Zaynah Nisa, B.Nurs., Anna Mellar, B.Sc., Chiara Gasteiger, Ph.D., Veronica Pinel, M.D., Borislav Mihov, B.Phty., Sonja Bastin, M.B., Ch.B., Andrew Grey, M.D., Ian R. Reid, M.D., Greg Gamble, M.Sc., and Anne Horne, M.B., Ch.B.

مترجم: گیلدا خسرونی

جوان است. از آنجایی که در مطالعات اپیدمیولوژیک مشخص شد که تراکم مواد معدنی استخوان پایین یک پیش‌بینی‌کننده قوی برای خطر شکستگی است، جلوگیری از، از دست دادن تراکم استخوان پس از یائسگی ممکن است خطر شکستگی را در سنین بالاتر کاهش دهد. زولدرونات دارای ویژگی‌هایی است که هنگامی که به صورت تزریقی سالانه یا هر ۱۸ ماه یکبار تجویز می‌شود ممکن است برای پیشگیری از شکستگی‌های اولیه مناسب باشد. زولدرونات بروز شکستگی در بین جمعیت‌های مبتلا به استئوپنی و پوکی استخوان را کاهش می‌دهد و دارای پروفایل ایمنی عالی تا ۹ سال با درمان سالانه است.

همچنین زولدرونات مدت اثر طولانی‌تری دارد - اثرات یک دوز ۵ میلی گرمی بر تراکم مواد معدنی استخوان و باز جذب استخوان پایدار است و بیش از ۵ سال باقی می‌ماند. خطر شکستگی تا چندین سال پس از قطع درمان کاهش می‌یابد و در یک تجزیه و تحلیل post hoc کاهش در بروز شکستگی‌های

در دوران یائسگی، خطر شکستگی در طول عمر زنان بیش از ۵۰ درصد است. علاوه بر این، خطر شکستگی با تراکم مواد معدنی استخوان رابطه معکوس دارد. کاهش تراکم استخوان، که تقریباً در بین زنان یائسه رایج است، قبل از یائسگی شروع می‌شود و پس از آن تراکم استخوان به طور متوسط ۵/۰ تا ۱ درصد در سال کاهش می‌یابد. در حال حاضر بیشتر راهبردهای پیشگیری از شکستگی بر روی افراد در معرض خطر شکستگی متمرکز است: افراد مسن و افراد با تراکم مواد معدنی استخوان پایین یا با شکستگی‌های قبلی.

با این حال، این تمرکز به شدت محدود است، زیرا تنها ۲۰٪ از شکستگی‌ها در زنان با تراکم مواد معدنی استخوان که نشان‌دهنده پوکی استخوان است رخ می‌دهد. امکان دیگر برای پیشگیری اولیه از شکستگی، جلوگیری از دست دادن استخوان در زنان با یائسگی زود هنگام و حفظ تراکم مواد معدنی استخوان در نزدیکی سطح اوج یک فرد



کل و مهره‌ای پس از ۳ سال در بین بیمارانی که یک دوز ۵ میلی گرمی زولدرونات دریافت کرده‌اند و در میان افرادی که دوز سالانه دریافت کرده‌اند مشابه بود. بنابراین، ما بررسی کردیم که آیا تزریق کم تکرار زولدرونات از شکستگی مهره‌ها جلوگیری می‌کند و تراکم استخوان را در زنان یائسه اولیه حفظ می‌کند یا نه.

روش‌ها

طراحی مطالعه

ما یک کارآزمایی ۱۰ ساله، آینده‌نگر، دوسوکور، تصادفی شده و کنترل شده با دارونما را انجام دادیم برای تعیین اینکه آیا تزریق کم تکرار زولدرونات از شکستگی مهره در زنان یائسه در مراحل اولیه جلوگیری می‌کند یا نه، طراحی کردیم. شرکت‌کنندگان به طور تصادفی در نسبت ۱:۱ برای دریافت زولدرونات وریدی با دوز ۵ میلی گرم در ابتدا و تکرار در ۵ سال بعد (گروه زولدرونات - زولدرونات)، زولدرونات وریدی با دوز ۵ میلی گرم در شروع مطالعه و دارونما در ۵ سال بعد (گروه زولدرونات دارونما)، یا تزریق دارونما در ابتدا و در ۵ سال بعد (گروه دارونما - دارونما) تقسیم شدند. شرکت‌کنندگان به مدت ۱۰ سال پیگیری شدند. حجم انقباضیون ۱۰۰ میلی لیتر بود و در مدت حداقل ۱۵ دقیقه تزریق شد و ظروف تزریقی که برای زولدرونات و دارونما استفاده می‌شد یکسان بود و توسط کارکنانی که هیچ تماسی با شرکت‌کنندگان نداشتند تهیه شده بود. شرکت‌کنندگان و همه کارکنان کارآزمایی از تکالیف گروه آزمایشی در طول مدت کارآزمایی بی اطلاع بودند. هیچ مداخله دیگری به عنوان بخشی از کارآزمایی ارائه نشد (مانند ویتامین D یا مکمل‌های کلسیم). شرکت‌کنندگان بر اساس یک لیست تصادفی با اعداد تولید شده توسط کامپیوتر، که توسط متخصصین آمار کارآزمایی تهیه شده بود، به گروه‌های آزمایشی اختصاص داده شدند. این کارآزمایی در مرکز تحقیقات بالینی،

دانشگاه اوکلند انجام شد و توسط کمیته اخلاق سلامت و ناتوانی منطقه‌ای شمالی، ثبت شده در ثبت کارآزمایی‌های بالینی استرالیا و توسط شورای تحقیقات بهداشت نیوزلند (HRC) تایید شد. همه شرکت‌کنندگان رضایت آگاهانه کتبی ارائه کردند. ثبت نام از می ۲۰۱۲ تا اوت ۲۰۱۳ انجام شد. آخرین بازدید آزمایشی در اکتبر ۲۰۲۳ انجام شد.

شرکت کنندگان

زنان یائسه ۵۰ تا ۶۰ سال به طور تصادفی از فهرست منتخب در اوکلند، نیوزیلند انتخاب شدند و از طریق نامه برای شرکت در کارآزمایی دعوت شدند. زنان در صورتی واجد شرایط بودند که نمره T تراکم استخوان آنها در ستون فقرات کمری، گردن فمور، یا کل باسن کمتر از ۰ باشد (نمرات -۱ یا بالاتر معمولاً نشان دهنده تراکم استخوان طبیعی است). معیارهای خروج عبارت بودند از: نمره T $2/5$ - یا کمتر در هر یک از این مکان‌ها، هر بیماری سیستمیک عمده یا بیماری متابولیک استخوان، شکستگی بالینی ستون فقرات یا لگن قبلی، استفاده از هرگونه بیس فسفونات یا درمان جایگزین هورمونی در طی ۱۲ ماه قبل از تصادفی سازی، هرگونه استفاده قبلی از زولدرونات یا استفاده از داروهای گلوکوکورتیکوئید خوراکی معادل دوز متوسط $2/5$ میلی گرم پردنیزون در روز یا بیشتر در طول ۶ ماه قبل.

نقاط پایانی

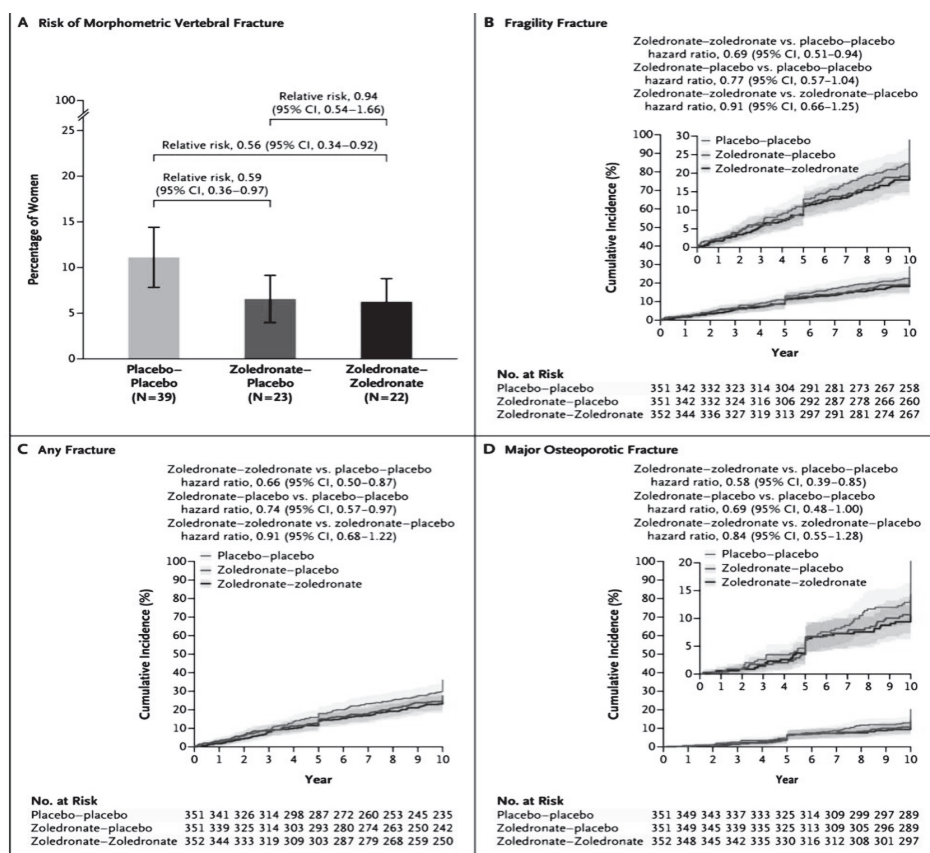
نقطه پایانی اولیه شکستگی مهره مورفومتریک جدید بود که با استفاده از رادیوگرافی ستون فقرات مشخص می‌شد. نقاط انتهایی ثانویه عبارت بودند از شکستگی‌های شکنندگی، هر نوع شکستگی و شکستگی ناشی از پوکی استخوان. شکستگی‌های شکنندگی به هر نوع شکستگی از جمله شکستگی‌های مهره‌ای رادیوگرافیک، به استثنای شکستگی‌های انگشتان پا، کف پا، انگشتان دست، متاکارپال، جمجمه یا صورت تعریف می‌شوند. شکستگی‌های عمده پوکی استخوان به عنوان



شکستگی‌های میچ دست، ستون فقرات، شانه یا لگن تعریف شدند. شکستگی‌ها بر اساس شدت تروما مستثنی نشدند، اما شکستگی‌های پاتولوژیک از تمام نقاط انتهایی حذف شدند. سایر نقاط پایانی ثانویه شامل تغییرات در تراکم مواد معدنی استخوان در ناحیه پروگزیمال فمور و ستون فقرات کمری و تغییرات در نشانگرهای تشکیل استخوان بود.

ارزیابی‌ها

شرکت‌کنندگان شکستگی، عوارض جانبی و تغییرات داروها را در یک پرسشنامه هر ۶ ماه گزارش کردند. آنها در ابتدا، سال ۵ و سال ۱۰ تحت ارزیابی‌های بالینی قرار گرفتند که طی آن قد و وزن آنها اندازه‌گیری شد. رادیوگرافی جانبی ستون فقرات در ابتدا، سال ۵ و سال ۱۰ گرفته شد. تصاویر دیجیتال توسط یکی از نویسندگان (یک رادیولوژیست)، با یک مقیاس به صورت نیمه کمی ارزیابی شدند. شکستگی‌های گزارش شده توسط شرکت‌کنندگان توسط گزارش‌های رادیولوژی تایید می‌شد. تراکم استخوان ستون فقرات کمری (L۱ تا L۴) و هر دو فمور پروگزیمال در ابتدا، سال ۵ و سال ۱۰ در همه شرکت‌کنندگان با استفاده از یک سنجش جذب اشعه ایکس با انرژی دوگانه (Prodigy GE Lunar) اندازه‌گیری شد. ۲۲۵ شرکت‌کننده فرم رضایت‌نامه را امضا کردند، همچنین در یک مطالعه فرعی شرکت کردند که در آن تراکم مواد معدنی استخوان و نشانگرهای تغییر استخوان هر ۲/۵ سال اندازه‌گیری شد. در ابتدا، ۲/۵ سال بعد، ۵ سال بعد، ۷/۵ سال بعد و ۱۰ سال بعد، نمونه خون ناشتا از شرکت‌کنندگان در مطالعه فرعی گرفته شد و سرم در دمای -۸۰ درجه سانتیگراد تا تجزیه و تحلیل نهایی نگهداری شد. نشانگرهای باز جذب استخوان ایزومر (CTX) - β و پروپیتید N ترمینال کلاژن نوع (P1NP) - I در پایان مطالعه با استفاده از پلت فرم Roche Elecsys ۲۰۱۰ اندازه‌گیری شدند. ضرایب تغییرات ۵/۱٪ برای CTX و ۱/۹٪ برای P1NP بود.



نتایج

شرکت کنندگان

روند شرکت کنندگان از طریق کارآزمایی در شکل S1 نشان داده شده است. در مجموع ۱۰۵۴ شرکت کننده به طور تصادفی در گروه زولدرونات - زولدرونات (۳۵۲ شرکت کننده)، گروه زولدرونات - دارونما (۳۵۱ شرکت کننده)، یا گروه دارونما - دارونما (۳۵۱ شرکت کننده) قرار گرفتند. از این تعداد، ۱۰۰۳ (۹۵/۲٪) ۱۰ سال پیگیری را تکمیل کردند.

از ۷۰۳ شرکت کننده‌ای که در ابتدا زولدرونات دریافت کردند، ۵۸۱ نفر (۶/۸۲٪) تزریق دوم زولدرونات یا دارونما را داشتند. در مقایسه، از ۳۵۱ شرکت کننده‌ای که در ابتدا دارونما دریافت کردند، ۳۱۵ نفر (۸۹/۷٪) تزریق دوم دارونما را دریافت کردند.

ویژگی‌های خط پایه انتخاب شرکت کنندگان در سه گروه آزمایشی مشابه بود (جدول ۱). شرکت کنندگان کارآزمایی زنان ۵۰ تا ۶۰ ساله (میانگین سنی در ابتدای شروع، ۵۶ سال) بودند که عمدتاً اروپایی تبار بودند. بنابراین، نتایج قابل تعمیم به آن جمعیت است.

Characteristic	Zoledronate-Zoledronate (N=352)	Zoledronate-Placebo (N=351)	Placebo-Placebo (N=351)
Age — yr	56.1±3.0	55.8±3.0	56.0±2.9
European ancestry — no. (%)†	295 (83.8)	305 (86.9)	295 (84.0)
Height — cm	162.7±6.0	162.8±7.3	162.9±6.3
Weight — kg	70.8±14.6	72.5±13.9	70.4±13.8
Current smoker — no. (%)	15 (4.3)	16 (4.6)	20 (5.7)
Dietary calcium intake — mg/day	740±350	762±391	736±366
Physical activity — h/wk	35.5±9.1	35.9±10.7	35.5±9.6
Nonvertebral fracture after age 45 yr — no. (%)	62 (17.6)	39 (11.1)	57 (16.2)
Estimated 10-year fracture risk — %‡	9.2±3.8	8.6±3.1	9.0±3.5
Lumbar spine bone density — g/cm ²	1.13±0.14	1.14±0.14	1.13±0.13
T score§	-0.45±1.16	-0.36±1.14	-0.44±1.11
Total hip bone density — g/cm ²	0.94±0.09	0.95±0.10	0.94±0.09
T-score§	-0.51±0.74	-0.46±0.77	-0.55±0.74
PLNP — µg/liter	56.1±21.2	61.6±20.0	63.2±24.5
β-CTx — µg/liter	0.50±0.20	0.53±0.18	0.51±0.19

شکستگی‌های مهره‌ای

در مجموع ۹۹۱ زن (۹۴/۰٪) حداقل دو رادیوگرافی ستون فقرات قابل ارزیابی داشتند. شکستگی مهره مورفومتریکی جدید (نقطه پایانی اولیه) در ۶/۳ درصد از شرکت کنندگان در گروه زولدرونات - زولدرونات، ۶/۶ درصد در گروه زولدرونات دارونما و ۱۱/۱ درصد در گروه دارونما - دارونما رخ داد (جدول ۲ و شکل 1A). پس از انتساب چندگانه داده‌های از دست رفته در مورد شکستگی‌های مهره، خطر نسبی در مقایسه با گروه دارونما - دارونما (۰/۵۶٪) فاصله اطمینان [۰/۳۴، ۰/۹۲]، (P = ۰/۰۴) در گروه زولدرونات - زولدرونات و ۰/۵۹ (۰/۹۵٪، CI) در گروه زولدرونات - دارونما (۰/۹۵٪، CI) بود. هنگامی که دو گروه زولدرونات ادغام شدند، خطر نسبی در مقایسه با گروه دارونما - دارونما (۰/۵۸٪) بود (۰/۹۵٪ فاصله اطمینان، CI) (۰/۳۸ تا ۰/۸۷). تعداد افراد نیازمند درمان برای جلوگیری از داشتن یک شکستگی مهره مورفومتریکی جدید در طول دوره ۱۰ ساله ۲۱ مورد در گروه زولدرونات - زولدرونات و ۲۲ نفر در گروه زولدرونات - دارونما بود. در مقایسه با گروه زولدرونات - دارونما، خطر نسبی شکستگی مهره‌های مورفومتریکی جدید در گروه

زولدرونات- زولدرونات ۰/۹۴ بود (۹۵٪ فاصله اطمینان (۰/۵۴، CI تا ۱/۶۶).

End Point	Zol- Zol (N=352)	Zol- Placebo (N=351)	Placebo- Placebo (N=351)	Zol-Zol and Zol-Placebo (N=703)	Zol-Zol vs. Placebo-Placebo	Zol-Placebo vs. Placebo-Placebo	Zol-Zol vs. Zol-Placebo	Zol-Zol and Zol-Placebo vs. Placebo-Placebo
	no. of women with ≥ 1 new fracture (%)				relative risk (95% CI)			
Primary end point								
Morphometric vertebral fracture†	22 (6.3)	23 (6.6)	39 (11.1)	45 (6.4)	0.56 (0.34–0.92)‡	0.59 (0.36–0.97)‡	0.94 (0.54–1.66)	0.58 (0.38–0.87)
Secondary end points								
Fragility fracture	71 (20.2)	78 (22.2)	99 (28.2)	149 (21.2)	0.72 (0.55–0.93)	0.79 (0.61–1.02)	0.91 (0.68–1.21)	0.75 (0.60–0.94)
Any fracture	87 (24.7)	96 (27.4)	124 (35.3)	183 (26.0)	0.70 (0.56–0.88)	0.77 (0.62–0.97)	0.90 (0.70–1.16)	0.74 (0.61–0.89)
Major osteoporotic fracture	41 (11.6)	49 (14.0)	69 (19.7)	90 (12.8)	0.60 (0.42–0.86)	0.71 (0.51–0.99)	0.83 (0.57–1.23)	0.65 (0.49–0.87)

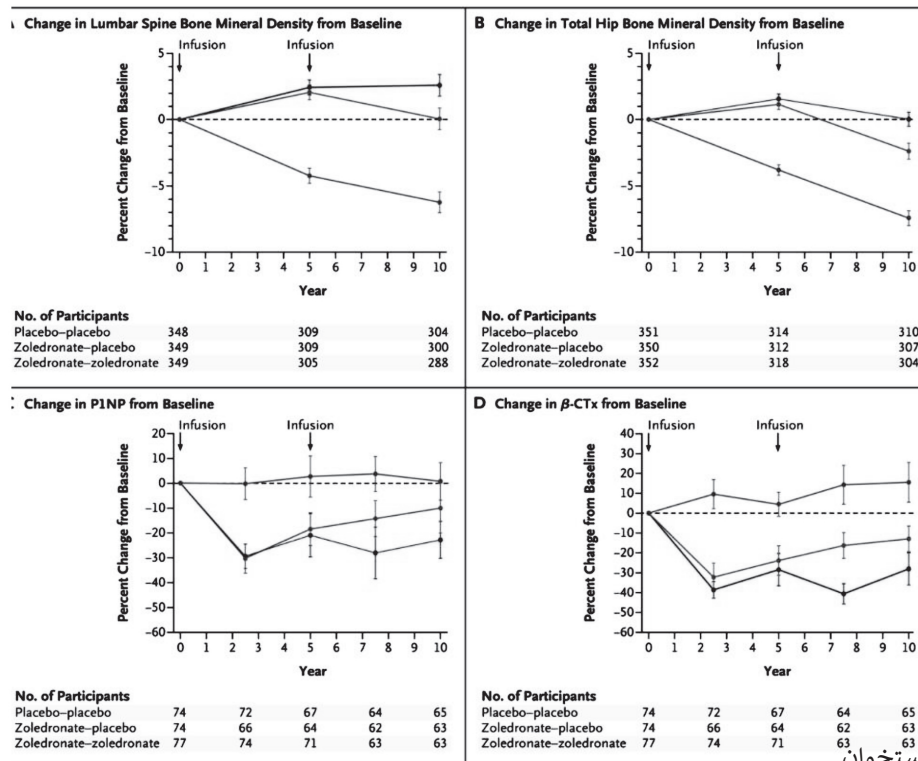
* Confidence interval widths have not been adjusted for multiplicity and may not be used in place of hypothesis testing. Zol denotes zoledronate.

† Post hoc multiple imputation analyses were performed to account for missing data in the intention-to-treat population; see the Supplementary Methods section of the Supplementary Appendix for details.

‡ P=0.04 for zol-zol as compared with placebo-placebo and P=0.08 for zol-placebo as compared with placebo-placebo. P values were adjusted for multiple statistical tests with the use of the conservative Bonferroni method (i.e., unadjusted P value times 2).

سایر شکستگی‌ها

در مقایسه با گروه دارونما- دارونما، خطر نسبی هرگونه شکستگی ۰/۷۰ (۹۵٪ فاصله اطمینان (۰/۵۴۶، CI تا ۰/۸۸) در گروه زولدرونات- زولدرونات و ۰/۷۷ (۹۵٪ فاصله اطمینان (۰/۶۲، CI تا ۰/۹۷) در گروه زولدرونات- دارونما بود (شکل ۱). نتایج برای شکستگی‌های شکستگی و شکستگی استئوپروز عمده مشابه نتایج برای هر شکستگی بود. برای همه دسته‌های شکستگی، خطرات نسبی در گروه زولدرونات- زولدرونات نسبت به گروه زولدرونات- دارونما کمی کمتر بود (خطر نسبی شکستگی در گروه زولدرونات- زولدرونات در مقایسه با گروه زولدرونات- دارونما بین ۰/۸۳ تا ۰/۹۴ بود)، اما این فاصله اطمینان نسبی در حدود وسیع بود.



تراکم مواد معدنی استخوان



بحث

تزریق داخل وریدی زولدرونات هر ۵ سال یک بار باعث کاهش بروز شکستگی‌های مورفومتريک مهره در یک دوره ۱۰ ساله شد. در مقایسه با گروه دارونما - دارونما، خطر نسبی هر شکستگی ۰/۰۷ (۹۵٪ فاصله اطمینان ۰/۵۶ تا ۰/۸۸) در گروه زولدرونات - زولدرونات و ۰/۷۷ (۹۵٪، ۰/۶۲ تا ۰/۹۷) در گروه زولدرونات - دارونما بود.

تفاوت در درصد تغییر در تراکم مواد معدنی استخوان بین هر یک از گروه‌های زولدرونات و گروه دارونما - دارونما تقریباً ۵ تا ۹ واحد درصد در ۱۰ سال بود. تراکم مواد معدنی استخوان در ۱۰ سال پس از دوز دوم زولدرونات در گروه زولدرونات - زولدرونات افزایش نیافته بود، اما تفاوت در درصد تغییر بین گروه زولدرونات - زولدرونات و گروه زولدرونات - دارونما تقریباً ۲/۵ درصد بود. نشانگرهای باز جذب استخوان در گروه زولدرونات - زولدرونات در سال ۱۰ پایین باقی ماند. این نشانگرها پس از ۵ سال در گروه زولدرونات - دارونما افزایش یافتند، اما پس از ۱۰ سال همچنان زیر سطح پایه بودند. نتایج نشان می‌دهد که پیشگیری از شکستگی مهره در زنان یائسه با تزریق کم تکرار زولدرونات امکان‌پذیر است. خطرات نسبی برای هر شکستگی مشاهده شده در کارآزمایی کنونی مشابه خطرات مشاهده شده در کارآزمایی‌های زولدرونات در زنان مسن‌تر و در افراد در معرض خطر بالاتر شکستگی بود. زنان با یائسگی زودهنگام که می‌خواهند خطر شکستگی را در خود کاهش دهند می‌توانند یک استراتژی شامل استفاده از زولدرونات هر ۵ سال یا هر ۱۰ سال یکبار در نظر بگیرند. هزینه درمان، چه برای بیماران فردی و چه برای سیستم‌های بهداشتی، احتمالاً پایین است زیرا دارو ژنریک است و دفعات تجویز آن پایین است. پیش از این، یک کارآزمایی کوچک و ۹ ساله استروژن درمانی در زنان با میانگین سنی ۴۸ سال که یائسگی ناشی از جراحی را داشتند نیز پیشگیری از شکستگی مهره‌ها را نشان داد. شکستگی در زنان یائسه کمتر از

تأثیر هر یک از دو رژیم زولدرونات بر تراکم مواد معدنی استخوان در شکل ۲ نشان داده شده است. در سال ۵، تفاوت در درصد تغییر در تراکم مواد معدنی استخوان در کل ران و در ستون فقرات بین هر یک از گروه‌های زولدرونات و گروه دارونما - دارونما از ۴/۹ تا ۶/۶ درصد متغیر بود.

در سال ۱۰، تفاوت در درصد تغییر در تراکم مواد معدنی استخوان بین گروه زولدرونات - زولدرونات و گروه دارونما - دارونما بین ۷/۴ تا ۸/۸ درصد بین گروه زولدرونات - دارونما و گروه دارونما - دارونما بین ۵/۰ تا ۶/۳ درصد و بین گروه زولدرونات - زولدرونات و گروه زولدرونات - دارونما بین ۲/۴ تا ۲/۵ درصد متغیر بود. نشانگرهای باز جذب استخوان در سال ۵، در گروه دارونما - دارونما نشانگرهای باز جذب استخوان ثابت باقی مانده بودند یا افزایش یافته بودند، اما در هر یک از گروه‌های زولدرونات تقریباً ۳۰ تا ۴۰ درصد کاهش یافته بود شکل (۲). پس از آن، نشانگرهای باز جذب استخوان به آرامی در گروه زولدرونات - دارونما افزایش یافت، اما در سال ۱۰ کمتر از سطح پایه باقی ماند، در حالی که سطوح در سال ۵ و سال ۱۰ در گروه زولدرونات - زولدرونات مشابه بود.

رویدادهای نامطلوب و سایر نتایج

به طور کلی عوارض جانبی کمی وجود داشت (جدول S۳). در مجموع ۸ شرکت‌کننده (۱/۱٪) دچار یووئیت و ۱ شرکت‌کننده (۱/۰٪) پس از تزریق پایه زولدرونات مبتلا به اپی اسکلیت شد، در حالی که هیچ شرکت‌کننده‌ای در گروه دارونما هیچ کدام از این بیماری‌ها را نداشتند. هیچ شرکت‌کننده‌ای پس از تزریق دوم مبتلا به یووئیت یا اپی اسکلیت نشد. هیچ موردی از استئونکروز فک و هیچ شکستگی آتیبیک فمور در طول کارآزمایی رخ نداد. در مجموع ۱۱ شرکت‌کننده در طول کارآزمایی جان خود را از دست دادند، ۸ نفر انفارکتوس میوکارد، ۷ نفر سکته مغزی و ۴۹ نفر سرطان داشتند که ۲۲ نفر از آنها سرطان سینه داشتند. بروز هر نوع عارضه جانبی در سه گروه مشابه بود.



۶۵ سال نسبتاً شایع است. تقریباً از هر ۱۰ زن، ۱ نفر در طول یک دوره ۱۰ ساله دچار شکستگی می‌شود و شکستگی در بزرگسالان ۵۰ تا ۶۵ ساله تقریباً یک چهارم کل شکستگی‌ها را در بزرگسالان بالای ۵۰ سال تشکیل می‌دهد. در مجموع، این داده‌ها نشان می‌دهند که استراتژی‌های پیشگیری از شکستگی برای زنان یائسه در مراحل اولیه می‌تواند موثر باشد، چنین استراتژی‌هایی، از جمله تزریق به ندرت زولدرونات، می‌تواند به میزان قابل توجهی تعداد شکستگی‌هایی را که در جمعیت رخ می‌دهد کاهش دهد. بنابراین، تزریق زولدرونات برای جلوگیری از شکستگی مهره‌ها و از دست دادن استخوان در زنان در مراحل اولیه یائسگی، یک گزینه درمانی واقع‌بینانه برای زنانی است که نگران از دست دادن استخوان یا خطر شکستگی در آینده خود هستند. شواهد کارآزمایی بالینی پیامدهای شکستگی در افراد مسن به فواصل دوز ۱۲ تا ۱۸ ماهه محدود شده است، اما اثرات زولدرونات بر نشانگرهای جایگزین سلامت استخوان، مانند نشانگرهای تراکم استخوان و بازجذب استخوان، به مدت ۵ تا ۱۰ سال پس از یک یا دو انفوزیون سالیانه زولدرونات باقی می‌ماند. اثرات پایدار زولدرونات با مدت زمان مشابه با توجه به تراکم مواد معدنی استخوان و نشانگرهای بازجذب استخوان نیز در کارآزمایی فعلی مشاهده شد. با این حال، موثرترین فاصله دوز برای زولدرونات ناشناخته باقی مانده است. این امکان وجود دارد که فواصل دوز مکرر برای زولدرونات همانطور که در مطالعات قبلی استفاده شده است، مانند سالانه یا هر ۱۸ ماه، ممکن است موثرتر از فواصل مورد استفاده در کارآزمایی ما باشد، به ویژه در افرادی که خطر شکستگی بالاتری دارند.

جالب توجه است، در کارآزمایی ما، تراکم مواد معدنی استخوان پس از دوز دوم زولدرونات در سال ۵ زمانی که نشانگرهای بازجذب استخوان هنوز پایین بودند افزایش نمی‌یابد، یافته‌ای که در کارآزمایی قبلی نیز مشاهده شد. در مقابل، کارآزمایی دیگری نشان داد که ۵ سال پس از تجویز دوزهای

۱ میلی گرم و ۲/۵ میلی گرم زولدرونات بازجذب استخوان تقریباً به سطح اولیه بازگشته است و تراکم مواد معدنی استخوان پس از تجویز دوز بیشتر زولدرونات افزایش یافته است. نقاط قوت این کارآزمایی، مدت طولانی پیگیری تصادفی دوسوکور است. حفظ تعداد زیادی از شرکت کنندگان؛ و تعداد بالای شرکت کنندگانی که به مداخلات کارآزمایی پایبند بودند. محدودیت‌ها شامل این واقعیت است که گروه کارآزمایی شامل زنان یائسه در مراحل اولیه بدون پوکی استخوان بود، بنابراین نتایج ممکن است برای زنان مسن، مردان یا افراد مبتلا به پوکی استخوان اعمال نشود. در تجزیه و تحلیل نقاط پایانی ثانویه، ما از نظر آماری برای آزمایش‌های چندگانه تنظیم نشده‌ایم، بنابراین نتایج نقطه پایانی ثانویه باید با احتیاط تفسیر شوند. ده سال پس از شروع کارآزمایی، تجویز زولدرونات در ابتدا و ۵ سال بعد در پیشگیری از شکستگی مهره‌های مورفومتريک در زنان با یائسگی زودرس مؤثر بود.

سندرم آنتی فسفولیپید فاجعه آمیز

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)

نویسنده:

دکتر احمد عرب کیا متخصص داخلی
استاد افتخاری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

مقدمه :

CAPS، طبق تعریف، چندین اندام را به طور همزمان با یک فرآیند میکروواسکولار یا ترکیب میکروواسکولار-ماکروواسکولار منتشر، درگیر می کند. بیماران مبتلا به CAPS یا APS ممکن است دچار سکته مغزی (stroke)، آمبولی ریه (PE) و یا انفارکتوس کلیه شوند، اما بیماران مبتلا به CAPS درگیری ماکروواسکولار نیز دارند که منجر به ترومبوز در سایر اندام ها می شود. در مقابل، اکثر بیماران APS با ترومبوآمبولی وریدی یا سکته مغزی ایسکمیک مراجعه می کنند که معمولاً با درمان با ضد انعقاد مناسب پیشرفت حاد نمی کند. مکانیسمی که توسط آن یک طوفان ترومبوتیک (thrombotic storm) به جای یک لخته منفرد در یک بستر عروقی اتفاق می افتد، به خوبی درک نشده است. اینکه آیا افراد مبتلا به CAPS دارای aPL با ویژگی آنتی ژنی متفاوت، آویدیتی (avidity)، تیترا یا سایر ویژگی هایی هستند که با aPL در APS متفاوت است، ناشناخته است.

سندرم آنتی فسفولیپید فاجعه آمیز (CAPS) یک شکل نادر از سندرم آنتی فسفولیپید (APS) می باشد که تهدید کننده حیات بوده و با عوارض ترومبوتیک شدید از قبیل ترومبوز میکروواسکولار و همچنین ترومبوز عروق بزرگ، که بر ارگان های متعدد تأثیر می گذارد، مشخص می شود. این عوارض به طور همزمان و یا در مدت کوتاهی ایجاد می شوند. CAPS یک سندرم بالقوه تهدید کننده زندگی است که به تخصص و مداخلات تخصصی مانند تعویض پلاسما (plasma exchange) درمانی نیاز دارد.

پاتوفیزیولوژی / مکانیسم ترومبوز:

(PATHOPHYSIOLOGY/MECHANISM OF THROMBOSIS)

CAPS و APS هر دو با اختلالات ترومبوتیک همراه بوده که با آنتی بادی های آنتی فسفولیپید (aPL) مرتبط می باشند.



بر اساس یک سری داده تجربی، اکثر افراد مبتلا به CAPS دارای سه برابر aPL مثبت با تیترا بالا ایمونوگلوبولین IgG آنتی کاردیولیپین و آنتی بادی های ضد β_2 GPI هستند. مطالعات بالینی مختلف نقش فعال سازی کمپلمان را در تسریع ترومبوز در APS و CAPS پیشنهاد کرده اند. در یک مطالعه آزمایشگاهی با استفاده از تست HAM اصلاح شده که نوعی تست همولیز می باشد و برای شناسایی رسوب کمپلمان C5b-9 در سطح سلول های آزمایشی به کار می رود، فعال سازی کمپلمان (رسوب C5b-9) را در ۸۶ درصد از بیماران مبتلا به CAPS شناسایی کرد. به نظری رسد حوادثی که منجر به شروع ایجاد آنتی بادی ها علیه پروتئین های متصل به فسفولیپید می شوند، عفونت ها، استرس های اکسیداتیو و استرس های فیزیکی قوی مانند جراحی یا تروما می باشند که در یک بسترژنتیکی مناسب که ارتباط آن با آلل های ناحیه HLA قبلاً ثابت شده است، عمل می کنند. این عوامل به نظر باعث افزایش مرگ سلولی در سلولهای اپی تلایل عروق شده و در نتیجه باعث عرضه فسفولیپیدها می شوند. فسفولیپیدها به پروتئین های سرمی مانند β_2 GPI یا پروترومبین متصل شده و باعث تشکیل آنتی ژنهای جدیدی می شوند که می توانند تولید آنتی بادی ها علیه فسفولیپید ها را تحریک کنند. اتصال aPL به سلولهای اپیتلیال منجر به شروع انعقاد داخل عروقی و تشکیل ترومبوز می شود.

شیوع (INCIDENCE):

CAPS نادر بوده و تقریباً ۱ درصد از افراد مبتلا به APS یا ۵ در میلیون نفر در جمعیت عمومی را تحت تأثیر قرار می دهد.

عوامل خطر اضافی ADDITIONAL RISK FACTORS:

دراکثر بیماران مبتلا به CAPS می توان رد پایی از عوامل خطر اضافی که موجب ترومبوز می شوند، مانند عفونت، روش جراحی، بدخیمی یا بارداری

را پیدا نمود.

در یک سری از ۵۴۷ بیمار با ۵۷۱ رویداد CAPS، ۶۸ درصد یک عامل خطر ترومبوتیک اضافی داشتند :

- عفونت - ۲۹ درصد
 - جراحی - ۹ درصد
 - سرطان - ۹ درصد
 - مصرف استروژن - ۴ درصد
 - بارداری یا پس از زایمان - ۳ درصد
 - لوپوس اریتماتوز سیستمیک فعال ۲ درصد
- تقریباً نیمی از این افراد با CAPS به عنوان اولین تظاهرات APS مراجعه کردند و ۲۸ درصد از آنها تشخیص قبلی SLE را داشتند.

تظاهرات بالینی - CLINICAL MANIFESTATIONS:

APS و CAPS طیفی از اختلالات بالینی را نشان می دهند. تظاهرات بالینی انعکاسی از نتایج ترومبوزهای شریانی و وریدی ویا عوارض حاملگی است (جدول ۱).



MANIFESTATION	%
Venous Thrombosis and Related Consequences	
Deep-vein thrombosis	39
Livedo reticularis	24
Pulmonary embolism	14
Superficial thrombophlebitis	12
Thrombosis in various other sites	11
Arterial Thrombosis and Related Consequences	
Stroke	20
Cardiac valve thickening/dysfunction and/or Libman-Sacks vegetations	14
Transient ischemic attack	11
Myocardial ischemia (infarction or angina) and coronary bypass graft thrombosis	10
Leg ulcers and/or digital gangrene	9
Arterial thrombosis in the extremities	7
Retinal artery thrombosis/amaurosis fugax	7
Ischemia of visceral organs or avascular necrosis of bone	6
Multi-infarct dementia	3
Neurologic Manifestations of Uncertain Etiology	
Migraine	20
Epilepsy	7
Chorea	1
Cerebellar ataxia	1
Transverse myelopathy	0.5
Renal Manifestations Due to Various Reasons (Renal Artery/Renal Vein/Glomerular Thrombosis, Fibrous Intima Hyperplasia)	3
Musculoskeletal Manifestations	
Arthralgias	39
Arthritis	27
Obstetric Manifestations (Referred to the Number of Pregnancies)	
Preeclampsia	10
Eclampsia	4
Fetal Manifestations (Referred to the Number of Pregnancies)	

جدول ۱- تظاهرات بالینی سندرم آنتی فسفولیپید

Clinical Features of Antiphospholipid Syndrome

در ابتدا در فردی که دارای آنتی بادی آنتی فسفولیپید (aPL) مثبت بوده و با یا بدون تشخیص APS, ممکن است مشخص نباشد که آیا دارای عوارض میکروواسکولار ایزوله و یا خونی ناشی از APS می باشد یا خیر که نهایتاً می تواند منجر به تظاهرات فاجعه آمیز (catastrophic) بشود. ممکن است در این دوره زمانی آشکار شود که فرد مبتلا به یک یا چند رخداد ماکروواسکولار شده باشد. در نتیجه برای شناسایی پیشرفت بیماری می بایستی کاملاً هوشیار بود، زیرا افراد مبتلا به CAPS معمولاً دچار ترومبوزهای متعدد همراه با ترومبوسیتوپنی می شوند که تهدید کننده حیات می باشد. تظاهرات بالینی CAPS شامل موارد زیر می باشند:

ترومبوز و درگیری اندام : Thrombosis and organ involvement

اکثر بیماران در هنگام مراجعه درگیری چند عضوی و اغلب نارسایی چند ارگانی دارند. تقریباً هر سیستم اندامی ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد.

● سیستم های اندامی که معمولاً تحت تأثیر قرار می گیرند - در گزارشی از ۵۷۱ بیمار مبتلا به CAPS، سیستم های اندامی زیر بیشترین احتمال ابتلا را داشتند :

- کلیه ها - ۷۴ درصد (همه با نارسایی کلیه)
- مغز - ۵۶ درصد
- ریه ها - ۵۵ درصد
- قلب - ۵۳ درصد
- پوست - ۴۵ درصد
- کبد - ۳۴ درصد
- رگ های محیطی - ۳۷ درصد
- دستگاه گوارش - ۱۲ درصد

میزان ترومبوز : Extent of thrombosis

CAPS با ترومبوزهای متعدد در بسترهای عروقی مختلف و در یک دوره زمانی نسبتاً کوتاه و در عرض چند روز مشخص می شود. این در تضاد با APS

است، که در آن معمولاً یک رویداد ترومبوتیک منفرد و در عروق بزرگ و در یک بازه زمانی مجزا اتفاق می افتد، مانند آمبولی ریوی [PE] که ماه ها بعد از یک ترومبوز ورید عمقی [DVT] که با ضد انعقاد ناکافی درمان شده است، رخ می دهد.

اغلب در CAPS، ترومبوز هم در عروق کوچک و هم در عروق بزرگ رخ می دهد. ترومبوز عروق بزرگ شامل ترومبوز وریدی عمقی (DVT) در هر بستر عروقی، آمبولی ریوی و یا ترومبوز شریانی مانند سگته مغزی ایسکمیک، انفارکتوس میوکارد می باشد. ترومبوز میکروواسکولار ایزوله در یک بیمار مبتلا به APS لزوماً نشان دهنده CAPS نمی باشد، اما می تواند نشان دهنده افزایش خطر پیشرفت به CAPS باشد و در نتیجه لازم است این بیماران را با دقت بیشتری تحت نظر داشت و نیاز به هوشیاری بیشتری دارند.

درگیری ریوی (-Pulmonary involve-ment) - درگیری ریوی ممکن است به سمت سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) پیشرفت نماید و یا ممکن است با عوارضی از قبیل آمبولی ریوی (PE) یا خونریزی ریوی (-pulmonary hem-orrhage) بروز نماید. درگیری میکروواسکولار ریوی عموماً به شکل خونریزی آلوئولی است که می تواند بدون علامت باشد و در CT قفسه سینه به صورت نمای ground glass باشد و یا ممکن است با هموپتیزی شدید ظاهر شود.

● درگیری قلبی (Cardiac involvement) - درگیری قلبی می تواند به صورت بیماری دریچه ای (میترال، آئورت)، نارسایی قلبی، انفارکتوس میوکارد و یا بیماری میکروواسکولار باشد.

درگیری پوست (Skin involvement) - تظاهرات پوستی می تواند شامل Livedo reticularis/racemosa (شکل ۱)، پورپورا، خونریزی زیرپوستی و نکروز پوستی باشد (شکل ۲).





Livedo reticularis



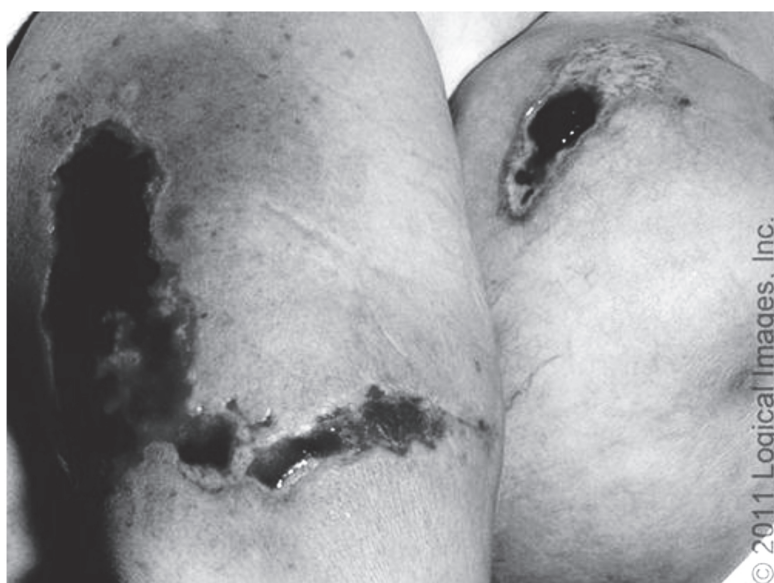
Livedo racemosa



Livedo vasculopathy – otherwise unexplained painful papules or purpuric plaques → biopsy showing thrombosis

Livedo racemosa – violaceous net like. Blotching of skin – broken / nonuniform discoloration (vs livedo reticularis)

شکل ۱- لویدو رتیکولاریس Livedo Racemosa & Vasculopathy



© 2011 Logical Images, Inc.

شکل ۲- نکروز پوستی

skin necrosis

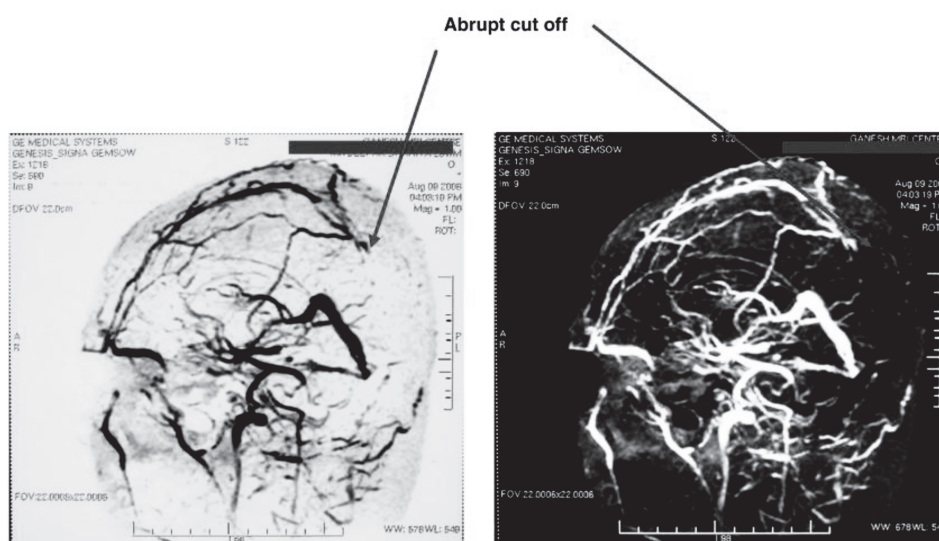
لویدورتیکولاریس یک الگوی عروقی مشبک متخلخل است مانند یک توری با رنگ ارغوانی بر روی پوست ظاهر می شود. این حالت احتمالاً به دلیل تورم ونولها ناشی از انسداد مویرگها یدنبال ترومبوزمی باشد. معمولاً این تظاهر کلینیکی با ضایعات عروقی سیستم اعصاب مرکزی ونکروزآسپتیک استخوان همراهی دارد.

● درگیری احشایی و اندام (Visceral and organ involvement) – درد شکم ممکن است انعکاسی از عوارض ترومبوتیک داخل شکمی باشد که بر عروق کلیه ها، کبد، غدد فوق کلیوی، طحال، روده ها، مزانتر

یا پانکراس تأثیر می گذارد. سایر درگیری اندام ها با شیوع کمتر شایع شامل انفارکتوس بیضه، تخمدان، کوله سیستیت بدون سنگ (acalculous cholecystitis)، انفارکتوس مغز استخوان، پارگی مری، زخم معده و کولون است.

● درگیری کلیه (Kidney involvement) – درگیری گلومرول با افزایش فشارخون، تب، پروتئینوری، همآچوری و افزایش خفیف کراتینین تظاهر می یابد. آزمایش ادرار ممکن است پروتئینوری و همآچوری را نشان دهد.

● سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system) – تغییرات CNS شامل انسفالوپاتی ایسکمیک حاد همراه با گیجی، تشنج و یا یافته های کانونی (focal) است. ترومبوزهای وریدهای مغزی با نشانه ها و علائم افزایش داخل جمجمه و ترومبوز ورید شبکیه تظاهر می یابند (شکل ۳). ترومبوزهای شریانی، اغلب شریانهای مغزی را گرفتاری می سازد و به صورت میگرن، اختلالات شناختی و حملات گذرای ایسکمیک، سکته مغزی و انسداد شریان شبکیه تظاهر می یابد.



● ترومبوز شریانهای اندامها به صورت زخمهای ایسکمیک یا گانگرن انگشتان مشخص می شوند (شکل ۴).



شکل ۴- Digital gangrene in a young girl with SLE and APS

ارزیابی (EVALUATION):

در هر بیماری که چند عضو آن درگیر شده باشد که اغلب در تصویربرداری خود را بصورت تغییرات ایسکمیک نشان می دهد و همچنین دچار وخامت سریع بالینی می شود و در اسمیر خون محیطی نیز یافته های حاکی از کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (MAHA) مانند شیتوسیت ها , ترومبوسیتوپنی را نشان می دهد, می بایستی به CAPS شک کرد. در بیماری با سابقه SLE و یا تشخیص قبلی APS باید شک بالینی بیشتری داشت. قابل ذکر است که تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به CAPS در زمان مراجعه اولیه , سابقه شناخته شده ای از APS ندارند و شناسایی APS در طی ارزیابی CAPS رخ می دهد. شاخص های مهمی که نشان می دهد بیمار به جای ابتلا به APS و یا اختلالات ترومبوتیک دیگر بیشتر به CAPS مبتلا شده است , شامل سرعت پیشرونده , درگیری چند عضوی و ترومبوز ترکیبی در عروق کوچک و بزرگ. همچنین شواهدی که بیشتر نشان دهنده CAPS می باشد تا عفونت ها یا میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک اولیه thrombotic microangiopathy = TMA شامل سابقه قبلی APS , ترومبوز عروق بزرگ و عدم مواجهه شناخته شده مرتبط با TMA است. در دوران حاملگی ممکن است تشخیص HELLP که شامل همولیز, افزایش آنزیم های کبدی و ترومبوسیتوپنی است با CAPS چالش برانگیز باشد و حتی ممکن است در کنار هم وجود داشته باشد.

تستهای آزمایشگاهی (Laboratory testing):

قبل از انجام اقدامات آزمایشگاهی , ذکر این نکته ضروری است که برخی از درمانها به ویژه تعویض پلاسما (plasma exchange TPE) می تواند بر روی نتایج آزمایشگاهی بخصوص سطوح انتی بادی تاثیر گذار باشد , لذا ضروری است قبل از انجام آزمایشات , از تجویز درمان فوق اجتناب نمود. ارزیابی آزمایشگاهی شامل موارد زیر است :

CBC و اسمیر خون (CBC and blood smear):

CBC با شمارش پلاکت و همچنین اسمیر خون محیطی را می بایستی از نظر عفونت , کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (MAHA) و ترومبوسیتوپنی بررسی نمود. اسمیر خون محیطی از نظر وجود شیتوسیت و تغییرات گلبول قرمز که می تواند نشان دهنده سایر بیماریهای کم خونی همولیتیک باشد , بایستی توسط یک شخص باتجربه انجام شود.

آزمایش همولیز (Hemolysis testing):

تعداد رتیکولوسیت, میزان لاکتات دهیدروژناز (LDH) و هاپتوگلوبین می تواند نشان دهنده همولیز باشد, اگرچه در بیمارانی که اسمیر خون محیطی آنان طبیعی باشد, انجام این آزمایشات ضرورتی ندارد. در جدول ۲ یافته های آزمایشگاهی همولیز نشان داده شده است.

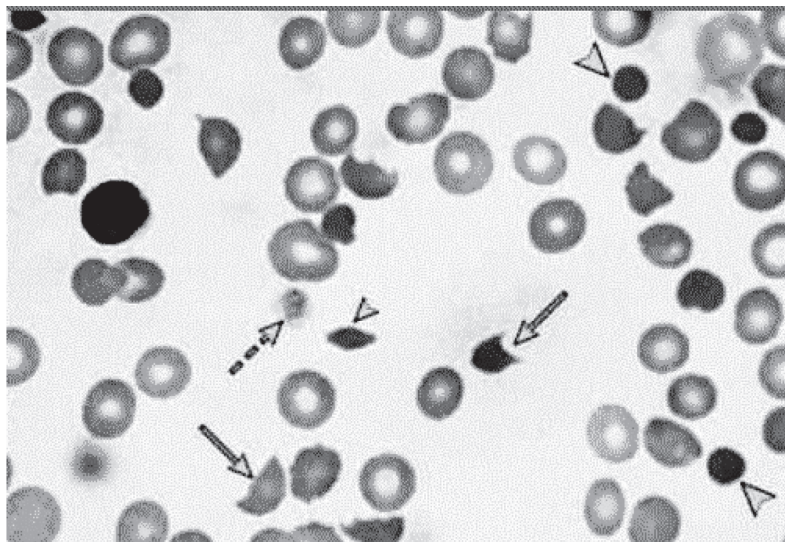


Finding	Change in hemolytic anemia
Anemia	Decreased hemoglobin Decreased hematocrit
Bone marrow response/recovery	Increased reticulocyte count Underestimation of HbA1C
Release of RBC contents	Increased LDH Increased indirect bilirubin Decreased haptoglobin Hemoglobinemia in intravascular hemolysis Hemoglobinuria in intravascular hemolysis
RBC morphology changes	Spherocytes or microspherocytes in immune hemolysis Schistocytes in microangiopathic hemolysis Blister or bite cells in oxidant injury Sickle cells in sickle cell disease Target cells and teardrop cells in thalassemia

جدول ۲- یافته های آزمایشگاهی در همولیز و کم خونی همولیتیک

Laboratory findings in hemolysis and hemolytic anemia

در شکل ۵ شیستوسیت که موید کم خونی همولیتیک می باشد، نشان داده شده است.



شکل ۵- شیستوسیت در اسمیر خون محیطی در کم خونی میکروآنژیوپاتیک همولیتیک

Peripheral smear in microangiopathic hemolytic anemia showing presence of schistocytes

• آزمایش آنتی فسفولیپید (aPL testing) -
آزمایش اختصاصی برای آنتی بادی های آنتی
فسفولیپید (aPL) شامل موارد زیر است :
✓ آنتی بادی های آنتی کاردیولیپین (aCL)؛
IgM و IgG با روش ELISA
✓ آنتی بادی های Anti-beta₂GPI IgM
و IgG با روش ELISA
✓ آزمایش ضد انعقاد لوپوس (LA)
به طور کلی مشخص شده است که IgG از نظر
بالینی مهمتر از IgM است.
معیارهای APS شامل تست مثبت aPL در دو
نوبت به فاصله ۱۲ هفته است. اگر تشخیص APS
قبلاً انجام شده باشد، این آزمایش نیازی به تکرار
در طول ارزیابی برای CAPS ندارد.
تیتراژ آنتی بادی های آنتی کاردیولیپین (aCL)؛
IgM و IgG بیش‌تر از ۴۰ واحد تیتراژ آنتی بادی های
Anti-beta₂GPI بیش‌تر از ۴۰ واحد

• پانل متابولیک کامل (Complete meta-bolic panel) -
ارزیابی آسیب کبدی یا کلیوی
و یا سایر عوارض مانند نارسایی آدرنال بایستی
صورت گیرد.

• انجام آزمایشات برای عوامل محرک احتمالی:
Testing for possible triggering conditions
با توجه به شرح حال و معاینه بیمار اگر شرایط
بالینی ايجاب کند می باید از نظر عفونت و
بارداری بررسی شود.

• آزمایش برای شرایط جایگزین، همپوشانی
یا محرک:

Testing to exclude alternative, overlapping, or triggering conditions
✓ فعالیت ADAMTS-13 برای TTP - به
خصوص اگر MAHA و ترومبوسیتوپنی یافته
های برجسته ای باشند و یا اگر پورپورای

ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP) شناخته شده
باشد، می باید انجام شود.

✓ آزمایش Anti-PF₄ برای ترومبوسیتوپنی
ناشی از هپارین (HIT) یا ترومبوسیتوپنی ترومبو
ایمنی ناشی از واکسن (VITT) - به خصوص
اگر اخیراً بیمار در معرض تزریق هپارین قرار
گرفته باشد و یا واکسیناسیون اخیر با واکسن
COVID-19 ناقل آدنوویروسی (یا واکسن مشابه
دیگر) را انجام داده باشد، می بایستی این آزمایش
درخواست شود.

✓ کشت برای عفونت (Cultures for infection) -
آزمایش ممکن است شامل کشت
خون، ادرار یا مایعات دیگر باشد.
تست بارداری (Pregnancy test) - آزمایش
بارداری (در صورت لزوم) ممکن است محرک
احتمالی CAPS یا یک سندرم احتمالی مرتبط با
بارداری را شناسایی کند.

آزمایش مکمل برای میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک
با واسطه مکمل :

Complement testing for complement-mediated thrombotic microangiopathy (CM-TMA)

آزمایش انواع بیماری در ژن های تنظیم کننده
کمپلمان ممکن است برای شناسایی CM-TMA
درخواست شود، اما این تست ها زمان بر بوده و
CAPS را تشخیص نمی دهند و در تمام بیمارانی
که از نظر بالینی CAPS تشخیص داده شده است،
یافت نمی شوند. C₃ و C₄ پایین در هر دو موارد
CAPS و CM-TMA دیده می شود و نسبتاً غیر
اختصاصی هستند.

مطالعات تصویربرداری Imaging studies
- در صورت شک به انسداد عروق بزرگ و یا
در صورت وجود یافته های عصبی و ارزیابی آنها،
ممکن است تصویربرداری لازم باشد، مشروط بر
اینکه بیمار پایدار بوده و بتواند روش تصویربرداری

را تحمل کند.

تصویربرداری از مغز به ویژه در افرادی که علائم عصبی دارند و نیاز به درمان ضد انعقادی دارند، لازم است قبل از شروع درمان و برای اطمینان از اینکه خونریزی سیستم عصبی مرکزی وجود نداشته باشد، تصویربرداری از مغز انجام شود.

بیوپسی در موارد منتخب - Biopsy in select ed cases) - در عمل و به طور معمول بیوپسی بافت انجام نمی شود. با این حال، در مواردی که تشخیص قطعی نباشد، بیوپسی ممکن است مفید باشد، مشروط بر اینکه بیمار بتواند این روش را تحمل کند و خطر خونریزی را بپذیرد. حسن دیگر بیوپسی این است که انتظار برای نتایج درمان ها را بی جهت به تاخیر نمی اندازد.

اگر بیوپسی نیاز باشد، باید این عمل بر روی بافت های درگیر متمرکز شود و عوارض بالقوه آن، مانند خونریزی و خطرات ترومبوتیک را در نظر گرفت. هیچ ویژگی بافت شناسی که CAPS را از سایر TMA ها در نمونه بیوپسی متمایز کند وجود ندارد. یافته های بافت شناسی که با CAPS یا TMA مطابقت دارند، شامل ترومبوز عروق کوچک (مویرگی، شریان) همراه با انقباض مجرا و ادم اندوتلیال می باشند.

تشخیص (Diagnosis):

هیچ یافته پاتوگنومونیک وجود ندارد که CAPS را از سایر اشکال طوفان ترومبوتیک - thrombotic storm) متمایز کند. نکته حائز اهمیت این است که اگر از نظر بالینی شک به CAPS وجود داشته باشد، باید بلافاصله درمان را شروع کرد و نباید منتظر نتایج آزمایشات شد.

معیارهای طبقه بندی شده جهت تشخیص CAPS توسط کنگره بین المللی در مورد aPL پیشنهاد شده و برای اهداف تحقیقاتی نیز تایید شده است. اینها معیارهای تحقیقاتی هستند و نباید جای قضاوت بالینی یک پزشک متخصص در امور CAPS را بگیرند. با این حال، بسیاری از پزشکان

به جنبه هایی از این معیارها اشاره می کنند تا آنها را در تشخیص CAPS راهنمایی کنند.

● CAPS قطعی (Definite CAPS) : در صورت وجود هر چهار معیار، CAPS بطور قطع وجود دارد (جدول ۳).

درگیری بیش از ۳ اندام، سیستم یا بافت تظاهرات به طور همزمان یا کمتر از ۱ هفته ایجاد شود

از نظر بافت شناسی انسداد عروق کوچک حداقل در یک عضو یا بافت تایید شود.

وجود aPL (آنتی بادی های ضد کاردیولپین، آنتی بادی anti-beta₂-glycoprotein I یا ضد انعقاد لوپوس) دو بار، حداقل به فاصله ۱۲ هفته ثبت شده باشد.

CAPS احتمالی (Probable CAPS) :

✓ درگیری تنها دو عضو و یا محل درگیری بافت

✓ تظاهرات سومین حوادث بین یک هفته تا یک ماه پس از تظاهر بیماری، علیرغم درمان ضد انعقاد، ایجاد شود

✓ بدون تایید بافت شناسی

✓ بدون تایید آزمایشگاهی aPL



Criteria
1-Evidence of involvement of 3 or more organs, systems, and/or tissues
2-Development of manifestations simultaneously or in less than a week
3-Confirmation by histopathology of small vessel occlusion in at least 1 organ or tissue
4-Laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and/or anti-beta2-glycoprotein I antibodies)
Classification
Definite catastrophic APS
Requires all 4 criteria
Probable catastrophic APS
All 4 criteria, except for only two organs, systems, and/or sites of tissue involvement or
All 4 criteria, except for the laboratory confirmation at least 6 weeks apart due to the early death of a patient never tested for aPL before the catastrophic APS or
Criteria 1, 2, and 4 above or
1,3,and 4 and the development of a third event in more than a week but less than a month, despite anticoagulation

جدول ۳- معیارهای طبقه بندی CAPS
Classification criteria for catastrophic antiphospholipid antibody syndrome
CAPS

تشخیص افتراقی (Differential diagnosis):

تشخیص افتراقی CAPS شامل سایر سندرم های ترومبوتیک، به ویژه آنهایی که با ترومبوز وریدی و شریانی در نقاط متعدد یا غیر معمول همراه هستند و ترومبوز میکروواسکولار دارند. برخی از این سندرم ها در جدول ۴ خلاصه شده است.

باید به این نکته مهم توجه کرد که بین CAPS و سایر سندرم های ترومبوتیک تمایزی وجود ندارد و ممکن است CAPS با هر یک از این شرایط همپوشانی داشته باشد.



DIC - انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) یک وضعیت سیستمیک است که شامل فعال شدن گسترده سیستم انعقادی و فیبرینولیز است که ممکن است به دنبال عفونت یا بدخیمی رخ دهد. مانند APS فاجعه‌بار DIC، catastrophic APS ممکن است با خصوصیات آزمایشگاهی از جمله ترومبوسیتوپنی، کاهش فیبرینوژن، و افزایش D-dimer یا محصولات تخریب فیبرین (FDP) همراه باشد. برخلاف DIC، CAPS با یک اختلال سیستمیک زمینه ای اغلب عفونت یا بدخیمی همراه است و DIC حاد بیشتر با خونریزی و افزایش زمان پروترومبین (PT) و زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال (aPTT) مرتبط است.

انواع HIT و HIT - ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) یک ترومبوسیتوپنی با واسطه ایمنی (immune-mediated) است که بدنال تزریق هپارین رخ می دهد. انواع HIT شامل HIT خود به خودی (spontaneous) و یا COVID-19 HIT است که در غیاب هپارین رخ می دهد. در سندرم های HIT، آنتی بادی ها علیه فاکتور ۴ پلاکتی (PF4) می توانند باعث فعال شدن پلاکت ها شوند که منجر به ترومبوز های شریانی و وریدی بالقوه کشنده شود. مانند HIT، CAPS می تواند باعث ترومبوسیتوپنی شود. برخلاف aPL در CAPS، آنتی بادی های HIT به جای فسفولیپید های پلاکتی، علیه کمپلکس های PF4/هپارین هدایت می شوند.

TMA های اولیه (Primary TMAs) - میکروآنژیوپاتی های ترومبوتیک (TMAs) سندرم های سیستمیک هستند که می توانند که اکتسابی یا ارثی باشند که در آن ترومبوز های کوچک پلاکتی در بسترهای مختلف عروقی تشکیل می شوند که منجر به ترومبوسیتوپنی، MAHA و آسیب اندام می شوند که ممکن است تهدید کننده حیات باشد. TMA های اولیه عبارتند از TMA، CM-TMA، TTP ناشی از دارو (drug-induced TMA - DITMA)، سندرم اورمیک همولیتیک ناشی از سم شیگا Shiga toxin-induced hemolytic uremic syn-

(ST-HUS) (ST-HUS - drome) و غیره. مانند TMA، CAPS ها ممکن است با ترومبوسیتوپنی شدید غیرقابل توضیح و درگیری اندام ظاهر شوند. برخلاف TMA، CAPS ها معمولاً باعث ترومبوز عروق بزرگ نمی شوند و با ضد انعقاد درمان نمی شوند. TMA ها معمولاً با ناهنجاری های آزمایشگاهی خاص مرتبط با پاتوفیزیولوژی زمینه ای خود، مانند کمبود شدید ADAMTS۱۳ در TTP، مرتبط هستند.

واسکولیت (Vasculiti) - واسکولیت عروق کوچک خصوصاً با آنتی بادی سیتوپلاستیک ضد نوتروفیل (ANCA) مثبت می تواند با درگیری چند ارگان از قبیل کلیه ها و ریه ها ظاهر شود. بیماران همچنین ممکن است دارای ضایعات پوستی مانند پورپورای قابل لمس، پتشی، لیدو رتیکولاریس، پانیکولیت و زخم باشند. برخلاف CAPS، بیماران مبتلا به واسکولیت مرتبط با ANCA دارای ANCA مثبت هستند درحالی که aPL آنان منفی می باشند. عفونت (Sepsis) - عفونت شدید می تواند باعث درگیری چند عضو شده و ممکن است با ناهنجاری های انعقادی همراه باشد. عفونت همچنین می تواند محرک CAPS باشد. بر خلاف بیماران مبتلا به CAPS، بیماران مبتلا به سپسیس تست aPL مثبت ندارند و سپسیس اغلب با آنتی بیوتیک های مناسب بهبود می یابد.

پره اکلامپسی یا سندرم HELLP - پره اکلامپسی و سندرم HELLP که باهمولیز، افزایش آنزیم های کبدی و پایین بودن پلاکت ها مشخص می شود، سندرم های مرتبط با بارداری هستند که می توانند باعث بیماری شدید همراه با کم خونی همولیتیک و ترومبوسیتوپنی شوند. در این بیماران که aPL آنان به طو ردائم مثبت می باشد، می تواند به سمت CAPS پیشرفت کند، اما در بیماران با aPL منفی، این اختلالات معمولاً با زایمان بهبود می یابند.

درمان (MANAGEMENT):

درمان تهاجمی اولیه - Aggressiveness of in-



initial therapy :

درمان CAPS بسیار تهاجمی تر از درمان APS است، بنابراین پیامدهای تشخیص دقیق بسیار زیاد است. CAPS معمولاً با ترکیبی از ضد انعقاد، گلوکوکورتیکوئیدها و تبادل پلاسما درمانی (TPE) یا گلوبولین ایمنی داخل وریدی (IVIg)، که گاهی اوقات به عنوان درمان سه گانه نامیده می شود، درمان می شود. APS به طور معمول با ضد انعقاد درمان می شود. بیماران مشکوک به CAPS که نیاز به درمان تهاجمی دارند، می بایستی در مرکز مجهزی که توانایی انجام تعویض پلاسما را داشته باشد و همچنین به تخصص های ضروری از قبیل هماتولوژی، روماتولوژی، نفرولوژی، بیماری های عفونی، تیم مراقبت های ویژه و زنان و زایمان در صورت لزوم، دسترسی داشته باشد، بستری شود، درگیر این صورت بیمار باید منتقل شود. ضد انعقاد و گلوکوکورتیکوئیدها را می توان قبل از انتقال شروع کرد.

ریتوکسیماب (Rituximab) اغلب برای افرادی که درگیری میکروواسکولار آن برجسته می باشد و یا ترومبوسیتوپنی شدید دارند و یا افرادی که با وجود داروهای ضد انعقاد و گلوکوکورتیکوئیدها، بیماری پیشرونده دارند، اضافه می شود.

درمان ضد انعقاد و ضد پلاکت - Anticoagulation and antiplatelet therapy - برای همه افراد مبتلا به ترومبوز عروق بزرگ، دوز درمانی ضد انعقاد مورد نیاز است

ضد انعقاد تزریقی (- Parenteral anticoagulation) - انتخاب اولیه ضد انعقاد، هپارین شکسته نشده به صورت داخل وریدی است. اگر احتمال ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) وجود داشته باشد، از تجویز هپارین باید اجتناب شود و به جای آن از یک ضد انعقاد غیر هپارین استفاده شود. اگر HIT با آزمایش های آزمایشگاهی رد شود، هپارین داخل وریدی باید به جای سایر داروهای ضد انعقاد ترجیح داده شود.

انتقال به وارفارین (Transition to warfarin) - پس از بهبودی، بیمارانی که از نظر همودینامیک

پایدار هستند ممکن است به وارفارین منتقل شوند و با INR ۲ تا ۳ مدیریت شوند.

داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی (DOACs) به طور کلی در CAPS و APS به دلیل خطر ترومبوز مکرر، به ویژه شریانی (سکته مغزی، انفارکتوس میوکارد) اجتناب شود.

آسپرین با دوز کم (Low-dose aspirin) - برای اکثر بیماران مبتلا به CAPS، پیشنهاد می شود که علاوه ضد انعقاد، آسپرین را با دوز پایین و بدون تاخیر شروع شود. همچنین در اکثر افراد مبتلا به CAPS که نمی توانند ضد انعقاد دریافت کنند، از آسپرین استفاده شود. با این حال منطقی به نظرمی رسد که از مصرف آسپرین در بیمارانی که خطر خونریزی بالایی دارند، خودداری شود. معمولاً آسپرین را با دوز کم ۸۱ تا ۱۰۰ میلی گرم روزانه شروع می کنند.

طول درمان - ضد انعقاد و آسپرین با دوز پایین معمولاً به طور نامحدود ادامه می یابد، مگر اینکه خطرات خونریزی بیشتر از فواید آن در نظر گرفته شود. گلوکوکورتیکوئیدها (Glucocorticoids) - تقریباً برای همه بیماران مبتلا به CAPS، گلوکوکورتیکوئیدها با دوز بالا پیشنهاد می شود. یک استثنای نادر می تواند در فردی با بیماری عروق متوسط تا بزرگ و بدون بیماری میکروواسکولار و نگرانی شدید از عوارض جانبی گلوکوکورتیکوئید باشد.

دوز معمولی متیل پردنیزولون، ۰/۵ تا ۱ گرم داخل وریدی، یک بار در روز به مدت سه روز می باشد. با این حال، دوز دارو باید روزانه ارزیابی شود، زیرا در صورت بهبود بالینی قابل توجه، می توان دوز دارو را زودتر کاهش داد. به دنبال آن درمان خوراکی یا تزریقی با معادل ۱ mg/kg پردنیزون در روز شروع می شود و با بهبود وضعیت بالینی بیمار، بتدریج دوز دارو کاهش داده می شود. هیچگونه دستورالعمل اختصاصی برای زمان قطع دارو وجود ندارد اما مدت ۴ تا ۶ هفته منطقی به نظرمی رسد و نباید خیلی سریع قطع شود.

تبادل پلاسما و یا Plasma exchange (Plasma exchange) (IVIg and/or IVIG) - برای اکثر بیماران مبتلا به CAPS،



علاوه بر ضد انعقاد و گلوکوکورتیکوئیدها، تعویض پلاسما درمانی (TPE) یا گلوبولین ایمنی داخل وریدی (IVIG) پیشنهاد می شود، اما معمولاً هر دو همزمان تجویز نمی شود. گاهی اوقات بیماران با TPE درمان می شوند، برای مثال پنج تعویض در طول پنج روز و سپس IVIG. با این حال، این درمان‌ها ممکن است به طور منطقی در برخی از بیماران حذف شوند و یا به تاخیر بیفتند. عواملی که ممکن است در تصمیم گیری بین TPE و IVIG کمک کنند عبارتند از:

در بیماران که ترومبوسیتوپنی شدید و اختلال عملکرد کلیه دارند، TPE ترجیح داده می شود. برای انجام TPE، دسترسی به عروق مورد نیاز است.

خونریزی شدید، ترومبوسیتوپنی شدید و یا ضد انعقاد با دوز کامل، TPE را چالش برانگیزتر می کند اما منع مصرف TPE نیست. IVIG ممکن است در این افراد منطقی باشد.

زمان شروع TPE، معمولاً بسته این است که به تشخیص CAPS اطمینان داشت، به عنوان مثال، بیمار مبتلا به APS شناخته شده که با نارسایی چند عضوی مراجعه می کند، باید بدون تاخیر TPE شروع می شود.

تبادل پلاسما (Plasma exchange) - مکانیسمی که توسط آن TPE در CAPS عمل می کند مشخص نیست. ممکن است شامل حذف آنتی بادی های آنتی فسفولیپید (aPL) یا عوامل کمپلمان باشد که در پاتوژنز نقش دارند.

TPE معمولاً یک بار در روز و به مدت پنج روز انجام می شود و در بیماران مقاوم به درمان ممکن است درمان طولانی تری نیاز داشته باشند. حداکثر تعداد انجام TPE مشخص نشده است. در یک سری، پنج درمان متوالی منجر به کاهش ۹۵ درصدی آنتی بادی های ضد کاردیولیپین شد.

IVIG - مکانیسم عمل IVIG در CAPS مشخص نیست. ممکن است از طریق اقدامات مختلف باعث سرکوب سیستم ایمنی شود.

دوز معمولی IVIG در محدوده ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز به مدت پنج روز است. در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی و افراد مسن باید به آرامی تجویز شود.

IVIG به طور کلی همزمان با تعویض پلاسما استفاده نمی شود، اما اگر هر دو درمان نیاز باشد، IVIG باید پس از اتمام دوره تعویض پلاسما تجویز شود تا TPE گلوبولین های ایمنی را حذف نکند.

هیچ مدرکی وجود ندارد که IVIG به تنهایی می تواند بقا را بهبود ببخشد، اما مطالعات نشان داده است که وقتی به عنوان جزئی از درمان سه گانه تجویز می شود، با نتایج بهتری همراه بوده است.

بیماری مقاوم به درمان (Refractory disease) - ارزیابی بیماری مقاوم به درمان چالش برانگیز است. ممکن است شامل مواردی از CAPS باشد که علیرغم درمان با ضد انعقاد، گلوکوکورتیکوئیدها و TPE یا IVIG بهبود نمی یابد یا بدتر می شود. در چنین مواردی، پیشنهاد می شود، ریتوکسیماب (rituximab) که یک آنتی بادی مونوکلونال علیه آنتی ژن سلول B CD۲۰ است و یا اکولیزوماب (eculizumab) که آنتی بادی مونوکلونال علیه جزء مکمل C۵ است، را به درمان اضافه کرد.

تصمیم به استفاده از هر یک از این عوامل فردی و بر اساس ویژگی های خاص بیمار است به عنوان مثال، ریتوکسیماب برای بیمارانی که تصویری شبیه به TTP بیشتر و درگیری کلیوی کمتری دارند توصیه می شود در حالی که اکولیزوماب برای بیمارانی که تصویری شبیه به TMA با واسطه کمپلمان complement-me-diatted)) بیشتری دارند و درگیری کلیوی آنان شدید است، به کار می رود.

ریتوکسیماب - یک رژیم معمولی ریتوکسیماب ۳۷۵ میلی گرم بر متر مربع یک بار در هفته به مدت چهار هفته و یا ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم دو بار، به فاصله ۷ یا ۱۴ روز است. این دوز در کارآزمایی های بالینی تأیید نشده است، و برخی از متخصصان از دوزهای کمتر ریتوکسیماب برای اختلالات خود ایمنی نسبت به بیماران مبتلا به نئوپلاسم های لنفو پرولیفراتیو استفاده می کنند.

انسداد روده در اثر قارچ شیتاکه: ویژگی‌های تشخیصی توموگرافی کامپیوتری

نویسندگان:

Daisuke Miyagishima, Masanori Inoue, Kaori Kinjo, Kentaro Fujimoto, Hiromasa Suzuki, Kaoru Sugimura, Michio Kubota, Akihiko Nakagawa, Yasuharu Kikuchi, Masami Shinozaki Hajime Fujimoto.

مترجم: گیلدا خسرونی

چکیده

قارچ شیتاکه یکی از قارچهای خوراکی است که در آشپزی آسیای شرقی رایج است. در اینجا مردی ۶۹ ساله را گزارش می‌کنیم که پس از خوردن چند تکه قارچ شیتاکه تفت داده شده، دچار اتساع شکم و استفراغ شده است. توموگرافی کامپیوتری شکم (CT) اشیاء حلقه‌ای شکل و هلالی شکل با چگالی کم (-۱۰۰ تا -۳۰۰ واحد هاونسفیلد) را در ایلئوم نشان داد. بر اساس سی تی انجام شده، تشخیص داده شد که وی به دلیل مصرف قارچ شیتاکه دچار انسداد روده کوچک شده است. پس از درمان محافظه کارانه، چهار تکه قارچ شیتاکه از بدن خارج شد. با وجود نادر بودن، این بیماری را می‌توان قبل از جراحی اکتشافی با تفسیر دقیق یافته‌های CT تشخیص داد.

مقدمه

غذاهای بزرگ و هضم نشده می‌توانند باعث انسداد روده و ایجاد انسداد در روده کوچک شوند.

در ژاپن، این وضعیت به عنوان انسداد روده کوچک ناشی از غذا (FIBO) طبقه بندی می‌شود و غذاهای مسبب آن عبارتند از konnyaku (Amorphop-) hallus konjac، جلبک دریایی، قارچ Shiitake (شکل ۱) و کیک برنج (mochi). از آنجایی که FIBO یک علت نادر انسداد روده کوچک است، تشخیص آن قبل از جراحی معمولاً چالش برانگیز است. شکل ۱

ما در اینجا یک مورد نادر از انسداد روده به دلیل قارچ شیتاکه را گزارش می‌کنیم و ویژگی‌های مشخصه این بیماری را در توموگرافی کامپیوتری (CT) مورد بحث قرار می‌دهیم. علاوه بر این، یافته‌های CT را با توجه به چندین روش پخت قارچ شیتاکه را مقایسه کردیم و ویژگی‌های تشخیصی را مشخص کردیم.

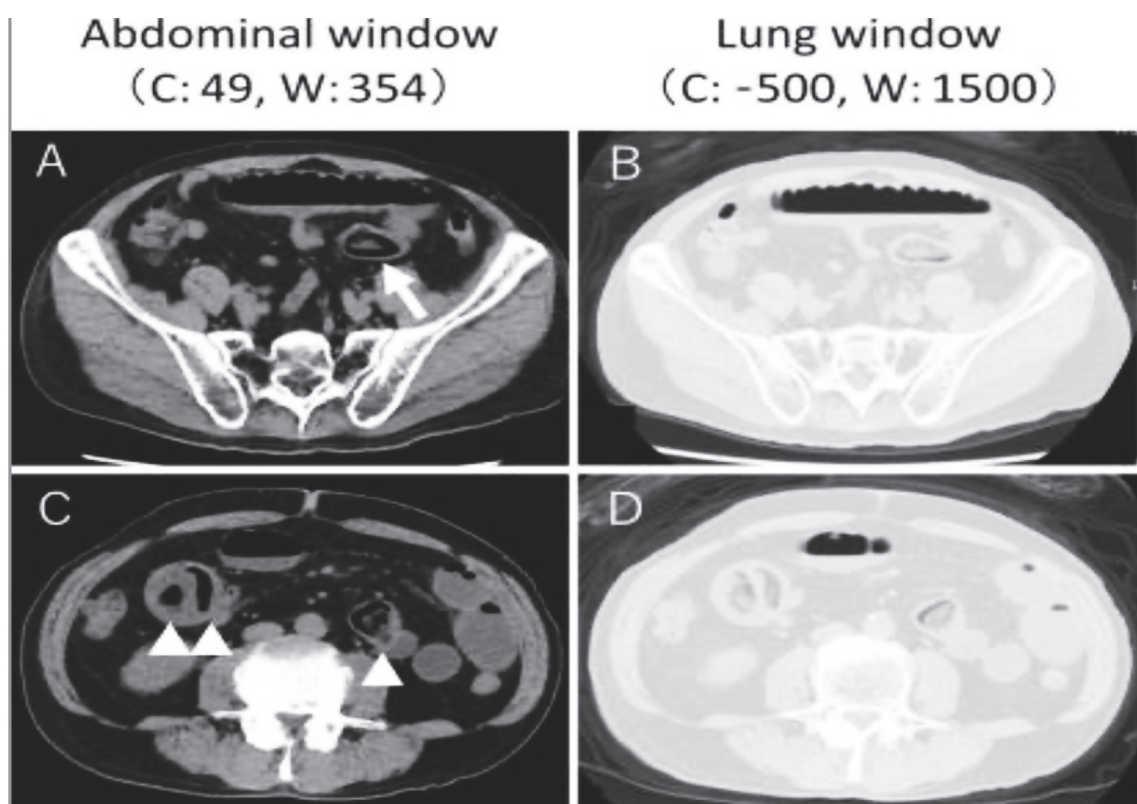
گزارش موردی

مردی ۶۹ ساله به دلیل اتساع شکم و استفراغ متناوب در بیمارستان ما بستری شد. سه روز قبل،



او چندین قارچ شیتاکه را تفت داده و بدون استفاده از دندان مصنوعی قورت داده بود. او سابقه پزشکی پنوموتوراکس داشت، اما هرگونه سابقه جراحی، رادیوتراپی یا اختلالات روانپزشکی را انکار کرد. او تب نداشت و از نظر همودینامیک پایدار بود (فشار خون ۱۵۰/۹۶ میلی متر جیوه؛ ضربان نبض: ۹۹ ضربه در دقیقه). معاینه فیزیکی شکم متسع، صداهاى روده بیش فعال و حساسیت خفیف منتشر شکم را نشان داد. بررسی آزمایشگاهی اولیه فقط التهاب خفیف را نشان داد. تعداد گلبول‌های سفید خون ۱۴,۹۰۰ بر میلی متر مکعب و CRP ۲.۴ میلی گرم در دسی لیتر بود. علاوه بر این، آزمایشات عملکرد کبد و کلیه عادی بود. ایکس ری شکم اتساع روده کوچک را با سطوح مایع هوا نشان داد (شکل ۲). سی تی شکم روده کوچک متسع را با نقطه انتقال در ایلئوم دیستال و یک جسم خارجی حلقه ای شکل ۳۲ میلی متری در سمت پروگزیمال نشان داد (شکل ۳A فلش). اگر چه شبیه گاز روده بود ولی سی تی جسم خارجی را به عنوان یک توده با جذب پایین نشان داد که کاملاً با هوا متفاوت بود (شکل ۳B عدد CT توده از -۱۰۰ تا -۳۰۰ واحد هانسفیلد (HU) بود. علاوه بر این، سه جسم خارجی مشابه با شکل‌های حلقه مانند یا هلالی نیز در ایلئوم مشاهده شد (شکل ۳C، نوک فلش) بر اساس تاریخچه رژیم غذایی و یافته‌های سی تی تشخیص داده شد که وی به دلیل خوردن قارچ شیتاکه دچار انسداد روده شده است.

درمان او به صورت ناشتا با تغذیه وریدی شروع شد. در روز سوم بستری، دفع مدفوع مشاهده شد و چهار تکه قارچ شیتاکه از بدن خارج شد و متعاقباً علائمش بهبود یافت. در روز دهم بستری در بیمارستان سی تی شکم نه اتساع روده و نه جسم خارجی در روده را نشان داد و روز بعد مرخص شد.



بحث

گیر کردن مواد غذایی در دستگاه گوارش، که یک علت نادر انسداد روده است، ۹/۱ درصد از کل موارد

انسداد روده کوچک را تشکیل می‌دهد.

در ژاپن، این بیماری FIBO نامیده می‌شود، اما گاهی اوقات در گزارش‌های خارج از ژاپن به عنوان فیتوبیزوآر توصیف می‌شود. مفهوم FIBO تا حدی با فیتوبیزوآرها همپوشانی دارد. FIBO معمولاً به دلیل گیر کردن غذا چند روز پس از مصرف غذا رخ می‌دهد، در حالی که انسداد روده ناشی از بزوار زمانی رخ می‌دهد که بزوارهایی که در معده تشکیل می‌شوند به روده کوچک حرکت می‌کنند. غذاهای گیر کرده معمولاً تازه و کاملاً متفاوت از بزوارها هستند، مانند دیوسپیرو بزوارها و تریکوبزوارها که در معده تشکیل می‌شوند. از آنجایی که مواد تشکیل دهنده و روش‌های پخت در بین فرهنگ‌های غذایی متفاوت است، دلایل مختلفی نیز برای FIBO وجود دارد. عوامل FIBO در گزارش‌های قبلی شامل پرتقال، گریپ فروت، انبه، موز، خرمالو، میوه‌های خشک و هویج بوده‌اند. در ژاپن، غذاهای مسبب اصلی برای انسداد روده عبارتند از (konnyaku A konjac) جلبک دریایی، قارچ Shiitake و کیک برنج (mochi). قارچ شیتاکه (Lentinula edodes, xiang-gu در چینی) یک قارچ خوراکی بومی آسیای شرقی و یک ماده محبوب در غذاهای مختلف آسیای شرقی است. در طول بهار، در مناطق کوهستانی جوانه می‌زند، جایی که اندازه آن به بیش از ۵ سانتی‌متر می‌رسد و ژاپنی‌ها آن را به عنوان یک سنت فصلی به طور کامل تفت می‌دهند و می‌خورند. از آنجایی که قارچ شیتاکه عمدتاً از فیبر نامحلول تشکیل شده است، اندازه و شکل آنها در صورت جویده نشدن تقریباً به همان اندازه در مجرای روده باقی می‌ماند و از این رو باعث انسداد روده می‌شود. جستجوی ما در مطالعات مربوط به انسداد روده به دلیل مصرف قارچ شیتاکه با استفاده از PubMed و Ichushi، موتور جستجوی ادبیات پزشکی ژاپنی، از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۱، ۲۳ گزارش از ۲۶ مورد را شناسایی کرد. تنها شش گزارش به زبان انگلیسی و بقیه به زبان ژاپنی نوشته شده بود. جزئیات موارد گزارش شده در جدول خلاصه شده است. میانگین سنی بیماران ۶۲ سال و نسبت مرد به زن ۹:۱۷ بود.

Table. Characteristics of Cases of Bowel Obstruction Due to Shiitake Mushrooms.

Number of cases	26
Age (years) [median, (range)]	62 [50-89]
Gender (male:female)	9:17
Days after ingestion to onset (days) [median, (range)]	3 [1-21]
Obstruction site	Ileum 21 (80.8%) Jejunum 2 (7.7%) Duodenum 2 (7.7%) Colon 1 (3.8%)
Size of Shiitake mushroom (cm) [median, (range)]	6 [2-9]
Risk factors	Dental disorder 12 (46.2%) Psychiatric disease 6 (23.1%) Swallowing habit 5 (19.2%)
Treatment	Surgery 21 (80.8%) Conservative 3 (11.5%) Endoscopy 2 (7.7%)
Diagnosis before surgery	Bowel obstruction 15 (71.4%) FIBO 3 (14.3%) Shiitake mushroom 1 (4.8%) Others 2 (9.5%)



اندازه قارچ شیتاکه بین ۵ تا ۷.۵ سانتی متر است و معمولاً به قطعات کوچکتر بریده نمی‌شوند و به طور ناقص جویده می‌شوند. گیر کردن قارچ شیتاکه به دلیل قطر کم و فعالیت پریستالتیک نسبتاً ضعیف، معمولاً در ایلئوم انتهایی رخ می‌دهد. بررسی مقالات ما نشان داد که ۲۱ مورد (۸۰.۸٪) دارای انسداد در ایلئوم بودند و اندازه متوسط قارچ شیتاکه ۶ سانتی متر بود (جدول). اکثر بیماران مشکلات جویدن مانند نداشتن دندان یا دندان مصنوعی نامناسب داشتند و عادت به بلعیدن بدون جویدن صحیح داشتند.

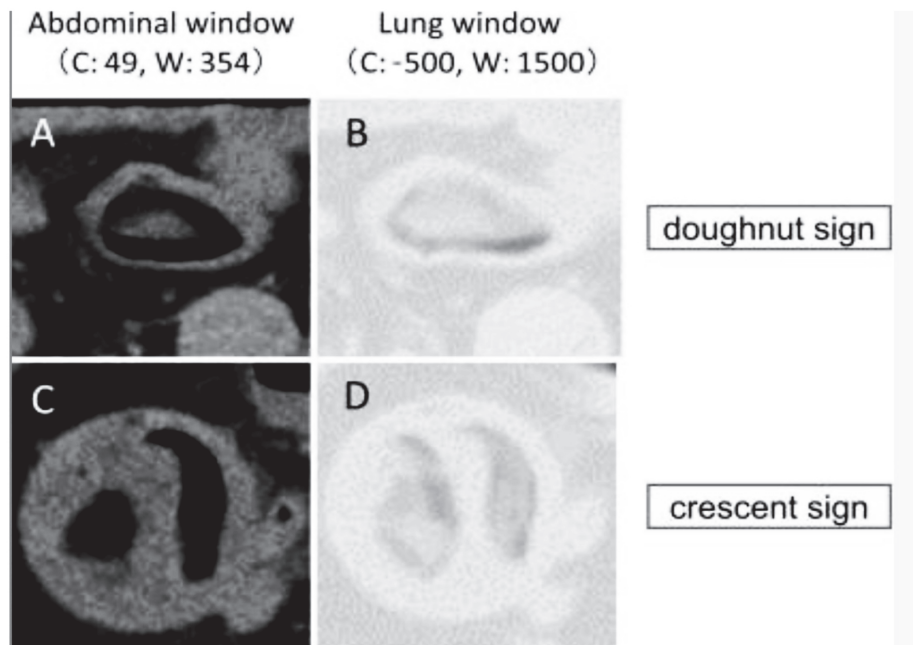
فرض بر این است که قورت دادن قارچ شیتاکه به طور کامل یا در قطعات بزرگ با زمینه اختلالات دندان‌های شایع‌ترین علت انسداد روده ناشی از قارچ شیتاکه است. به طور کلی، تشخیص FIBO قبل از درمان جراحی چالش برانگیز است، زیرا این یک علت نادر انسداد روده است و اغلب از عوامل دیگر از انسداد روده قابل تشخیص نیست. مفیدترین روش برای تعیین محل و علت انسداد روده سی تی اسکن است. در ژاپن تنها ۱۳ درصد موارد FIBO قبل از جراحی به درستی تشخیص داده شده است. نیازی به گفتن نیست که ارزیابی دقیق تصاویر CT در نواحی گذار به منظور شناسایی علت FIBO ضروری است. مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که وجود حباب‌های هوا در بخش‌های پروگزیمال گشاد شده معمولاً به معنای انسداد مکانیکی روده است که دارای ظاهر خالدار و حبابدار بافت نرم توصیف شده است که معروف‌ترین آنها علامت مدفوع روده کوچک است. کاوانو و همکاران توده نهفته حاوی هوا را در بیماران مبتلا به FIBO برجسته کرد و آن را به عنوان «توده حبابی و گیر کردگی» گزارش کردند. چن و همکاران طول بقایای غذا را در بیماران مبتلا به انسداد روده باریک را اندازه‌گیری کردند و به این نتیجه رسیدند که تکه‌های باقی مانده غذا در بیماران مبتلا به فیتوبزوارها کوتاه‌تر و ضعیف‌تر از افراد مبتلا به انسداد روده چسبنده است. یکی از یافته‌های سی تی FIBO ممکن است یک توده فشرده حاوی هوا باشد که در نقطه انتقال روده دیده می‌شود. علاوه بر

این یافته‌ها چندین یافته CT متمایز کننده FIBO قبلاً گزارش شده است. به عنوان مثال، در CT یکیک برنج در دستگاه گوارش به عنوان اجسام با چگالی بالا ۲۶۰-۱۲۰ HU (۷۱۱) و یک سنگ از زردآلو ژاپنی (ume) به صورت شی حلقه‌ای شکل با چگالی بالا مجسم می‌شود. برخی از یافته‌های سی تی انسداد روده به دلیل قارچ شیتاکه گزارش شده است. شوزوشیما و همکاران قارچ شیتاکه گیر کرده را توده‌ای با چگالی کم که شبیه قارچ شیتاکه است توصیف کرده‌اند.

موریوآکی و همکاران جسم خارجی را به عنوان یک ناحیه موزاییکی نامنظم با میرایی کم، شبیه به کل قارچ توصیف کرد. قارچ شیتاکه شکل خاصی دارد که شبیه چتر است. دارای کلاهک گرد و ساقه‌ای به شکل چماق است و اغلب ساقه آن را قبل از تفت دادن یا آب پز کردن می‌برند. هنگامی که قارچ باعث انسداد روده می‌شود معمولاً به طور کامل بلعیده می‌شود و شکل آن در دستگاه گوارش به همان صورت حفظ می‌شود. بنابراین قارچ‌های شیتاکه گیر کرده معمولاً همان شکل را در CT نشان می‌دهند. از آنجایی که قارچ‌های شیتاکه وقتی از بالا نگاه می‌کنید گرد یا حلقه‌ای شکل به نظر می‌رسند، ما این یافته CT را "علامت دونات" نامیدیم. علاوه بر این، از طرفین، مانند یک هلال ماه به نظر می‌رسد، از این رو اصطلاح "علامت هلال" را به کار می‌بریم. در مورد ما، چهار قارچ شیتاکه در ایلئوم در CT شناسایی شد.

برخی از آنها "علامت دونات" را نشان می‌دادند (شکل A، B)، در حالی که برخی دیگر "علامت هلال" را نشان می‌دادند (شکل C، D). اگرچه نویسندگان گزارش‌های قبلی شکل این قارچ‌ها را بر روی سی تی به تفصیل شرح نداده‌اند، اما در گزارش برخی از تصاویر از علامت هلال استفاده شده است.





علاوه بر این، ما مقادیر CT قارچ شیتاکه پخته شده را به روش‌های مختلف مورد بررسی قرار دادیم: تفت داده شده (در ماهیتابه برشته شده با حرارت متوسط به مدت ۵ دقیقه) و آب پز (در قابلمه با حرارت متوسط به مدت ۱۰ دقیقه آب پز شده). قارچ‌های شیتاکه خام، سرخ شده و آب پز جاسازی شده در ژلاتین با استفاده از سی تی اسکن شدیم. شیتاکه خام دارای میرایی بسیار کم با هوای فراوان بود (شکل ۵، بالا) شیتاکه آب پز به صورت توده‌ای یکسان شبیه آب ظاهر شد (شکل ۵، پایین) و شیتاکه سرخ شده میرایی متوسط را نشان داد (شکل ۵، وسط). در مورد ما اعداد CT جسم خارجی در روده از -۱۰۰ تا -۳۰۰ HU مطابق با قارچ‌های سرخ شده شیتاکه بود. از آنجایی که قارچ‌ها توسط رشته‌های قارچی تجمع یافته تشکیل می‌شوند، حاوی مقدار زیادی هوا هستند که با اثرات حجمی جزئی، عدد CT را کاهش می‌دهد.

Abdominal window (C: 32, W: 349)	Lung window (C: -500, W: 1500)	CT number [HU]	
Upper		Raw Shiitake	-500
Middle		Sautéed Shiitake	-200~ -350
Lower		Boiled Shiitake	30~60

با این حال در حالی که قارچ‌های شیتاکه ممکن است توده‌های هوا مانند در تنظیمات پنجره شکم در CT را تقلید کنند، همانطور که در گزارش مورد ما نشان داده شده است، قارچ‌های شیتاکه از هوا در تنظیمات پنجره ریه قابل تشخیص هستند. از آنجایی که قارچ شیتاکه تفت داده شده دارای اشکال و تراکم خاصی در سی تی است، تفسیر دقیق تصاویر سی تی این امکان را فراهم می‌کند که به این قارچ به عنوان عامل انسداد روده مشکوک شویم. بررسی ما نشان داد که ۲۱ مورد (۸/۸۰٪) با جراحی درمان شدند و تنها ۱ مورد از آنها به عنوان انسداد روده ناشی از قارچ Shiitake قبل از جراحی تشخیص داده شد (۲۶) (جدول). پانزده بیمار (۴/۷۱٪) تحت عمل جراحی با تشخیص انسداد روده قرار گرفتند. با این حال از بین سه موردی که قبل از عمل جراحی بر اساس تاریخچه بیمار و یافته‌های سیتی انسداد روده ناشی از قارچ شیتاکه تشخیص داده شد، دو مورد با استفاده از آندوسکوپی درمان شدند (۲۱، ۲۲) و یک مورد بدون اقدامات تهاجمی بهبود یافت (۲۸). ما حدس می‌زنیم که بسیاری از مواردی که با مدیریت غیر تهاجمی درمان شده‌اند، همانطور که در مورد ما دیده می‌شود، گزارش نشده‌اند. اگرچه تشخیص قبل از عمل انسداد روده به دلیل قارچ شیتاکه چالش برانگیز است، تشخیص دقیق و سریع ممکن است به جلوگیری از جراحی‌های تهاجمی برای بیماران مبتلا به این بیماری کمک کند. نهایتاً، انسداد روده به دلیل قارچ شیتاکه یک علت نادر انسداد روده است، اما اگر پزشک با دقت تصاویر CT را ارزیابی کند، می‌تواند آن را قبل از جراحی اکتشافی تشخیص دهد. همانطور که جهانی شدن فرهنگ غذایی در حال گسترش است، پزشکان نه تنها در شرق آسیا بلکه در سراسر جهان باید از ویژگی‌های بالینی و یافته‌های پاتگنومونیک در CT انسداد روده به دلیل قارچ شیتاکه آگاه باشند.

اثرات عدم امنیت غذایی و تغذیه‌ای بر سلامت جهانی

نویسنده:

Danielle Gallegos, Ph.D .

مترجم: گیلدا خسرونی

ممکن است به امنیت غذایی و تغذیه کمک کند، در نظر گرفته می‌شود.

تعریف و محرک‌های امنیت و عدم امنیت غذایی و تغذیه

سازمان خواربار و کشاورزی ملل متحد (FAO) متداول‌ترین تعریفی را که از امنیت غذایی و تغذیه پذیرفته شده است ارائه می‌دهد: [امنیت غذایی] زمانی وجود دارد که همه مردم در همه زمان‌ها دسترسی فیزیکی، اجتماعی و اقتصادی به غذای کافی، ایمن و مغذی داشته باشند که نیازهای غذایی و ترجیحات غذایی آنها را برای یک زندگی فعال و سالم برآورده کند. مشخصات غذایی که "کافی" و "مغذی" است بر کافی بودن انرژی (غذای کافی) همراه با تنوع غذایی مناسب و تراکم مواد مغذی (غذای مغذی) تاکید دارد. فراخوان‌هایی مبنی بر تشخیص «ناامنی تغذیه‌ای» از «ناامنی غذایی» وجود

در تمام کشورهای جهان، مردم تحت تأثیر گرسنگی و عدم امنیت غذایی قرار دارند که بیشترین تأثیر را در میان کشورهایی با کمترین دسترسی به منابع دارد. ناامنی غذایی و تغذیه به سوء تغذیه کمک می‌کند و با بیماری‌های واگیر، بیماری‌های غیرواگیر و سلامت روحی و جسمی ضعیف همراه است. در سال ۲۰۲۲ تقریباً ۹٪ از جمعیت بین‌المللی گرسنگی (نتیجه نهایی عدم امنیت غذایی) و نزدیک به ۳۰٪ عدم امنیت غذایی متوسط تا شدید را تجربه کردند. تضمین در دسترس بودن و دسترسی به غذا مستلزم در نظر گرفتن تعاملات پیچیده بین عوامل اجتماعی، اقتصادی، سیاسی و محیطی است که به شدت بر سلامت جسمی، روانی، عاطفی و اجتماعی و رفاه کلی تأثیر می‌گذارد. این مطالعه عدم امنیت غذایی و تغذیه را تعریف می‌کند، ارزیابی می‌کند، جمعیت‌های در معرض خطر را بررسی می‌کند و مکانیسم‌ها و پیامدهای سلامت مرتبط را در زمینه‌های مختلف بررسی می‌کند. در نهایت سیاست‌های قابل اجرا که



داشته است. ناامنی تغذیه‌ای می‌تواند ناشی از عواملی فراتر از ناامنی غذایی باشد و بنابراین بر بخش بسیار بیشتری از جمعیت تأثیر می‌گذارد، در حالی که تمرکز ناامنی غذایی ممکن است بر کشاورزی و بازارهای مواد غذایی باشد تا سلامت. در مقابل تمرکز بر امنیت تغذیه می‌تواند منجر به دور کردن مجدد منابع از افرادی شود که به طور نامتناسبی اثرات نابرابری‌های اقتصادی، اجتماعی و ساختاری را تجربه می‌کنند.

مداخلاتی که تغذیه را ارائه می‌دهند و بر نقش امنیت غذایی تأکید می‌کنند به بهبود وضعیت تغذیه، ارتقای رفاه و پیشگیری و درمان بیماری کمک می‌کنند. در طول این بررسی، من به طور مشترک به ناامنی غذایی و تغذیه اشاره می‌کنم، حتی اگر ناامنی غذایی و ناامنی تغذیه به عنوان مفاهیم جداگانه در حال ظهور هستند. شش بعد برای مشخص کردن امنیت غذایی و تغذیه شناسایی شده است. سه بعد اول در دسترس بودن، دستیابی و استفاده از غذا و تغذیه است. سه بعد دیگر شامل شرایط گسترده‌تری است که برای در دسترس بودن، دستیابی و استفاده از غذا ضروری است - یعنی ثبات، پایداری و واسطه‌ها. اجزا و تعریف هر یک از ابعاد امنیت غذایی و تغذیه در جدول ۱ خلاصه شده است.

Table 1. Dimensions of Food and Nutrition Security.*	
Dimension	Description
Food availability	Enough safe, healthy, nutritious, diverse, and culturally acceptable food is available in the communities in which people live, through either domestic production or imports. Food availability is affected by agriculture, transportation, manufacturing, international trade, and social policies. The largest international threats to food availability are climate change, political conflict, and economic underdevelopment.
Food access	Physical access: sufficient infrastructure and means are available for people to physically procure foods without undue burden on household resources. Economic access: income is sufficient to meet the needs of daily living, and nutritious food is affordable. Social access: access to food is not restricted by personal circumstances or characteristics and does not require stigmatized behavior (e.g., begging).
Food utilization	Physiologic utilization: nutrients are effectively absorbed and metabolized by the body, processes that require a safe water supply and adequate sanitation and hygiene. Social and informational utilization: reliable information on food safety, nutrition, and food literacy is available; social utilization also includes intrahousehold distribution of food, which affects the ability of individual members of the household to obtain food. Household resource utilization: households have access to equipment and space required to store, prepare, and eat food, as well as access to mediators of sanitation (e.g., soap and toilets).
Stability	Availability of, access to, and utilization of nutritious food require a stable system that ensures food irrespective of seasonal variation, weather events, natural disasters, pandemics, violence (civil and domestic), and economic volatility.
Sustainability	Stability accounts for short-term disruptions, whereas sustainability entails the connections between ecosystems and economies to support food security across generations. Food practices, economies, and social systems need to contribute to the long-term regeneration of resources. Food systems are responsible for the greatest proportion of all greenhouse gas emissions, and moving toward more sustainable food systems will be essential to ensure future food security.
Agency	Agency involves the capacity for persons and communities to make choices about food and access to food. Agency implies that persons and communities can create a food system that meets their needs (nutritionally, economically, socially, and culturally) and that is environmentally, economically, and socioculturally sustainable. Agency is affected by power imbalances among countries, citizens, and corporations, as well as by differential access to resources and information.

از نظر سیستمی، محرک‌های اصلی یا عوامل خطر ناامنی بین‌المللی غذا و تغذیه عبارتند از: درگیری‌های سیاسی، تغییرات آب و هوایی، رویدادهای نامطلوب جوی، پیامدهای نامطلوب تجارت بین‌المللی، بی‌ثباتی اقتصادی و نابرابری‌های اجتماعی و درآمدی. کشورهایی که تحت تأثیر بیش از یکی از این عوامل خطر قرار دارند، بیشترین شیوع ناامنی غذایی و تغذیه را دارند. نمونه‌هایی از رویدادهای بین‌المللی مربوط به تغییرات آب و هوایی، جنگ، قحطی و فشار سیاسی که به ناامنی غذایی و تغذیه در سال ۲۰۲۴ کمک کردند.

ارزیابی امنیت غذایی و تغذیه

سنجش امنیت غذا و تغذیه یا ناامنی به طور کامل چالش برانگیز است. ارزیابی جامع امنیت غذایی و تغذیه‌ای مستلزم ارزیابی کیفیت رژیم غذایی، وضعیت تغذیه، محیط زیست، آب و هوا، درآمد با توجه به سطح فقر و برابری است. ارزیابی باید در سطح جمعیت برای اطلاع‌رسانی سیاست‌ها انجام شود، همچنین باید به اندازه کافی دقیق باشد تا به مداخلات در سطح خانواده و فردی کمک کند. از آنجایی که شاخص‌های



بین‌المللی ناامنی غذایی می‌توانند تجربه‌های شخصی و خانوار را پنهان کنند، نظرسنجی‌های مبتنی بر تجربه که می‌توانند شدت ناامنی غذایی را در سطح خانوار یا فردی ارزیابی کنند، در حال افزایش هستند. مقیاس‌های تجربه، تداوم تجربیات را برجسته می‌کنند و توجه را به نابرابری‌های اجتماعی بین و درون کشورها جلب می‌کنند. مقیاس‌های فعلی مفروضاتی را در رابطه با تهیه غذا و خانواده ایجاد می‌کنند. بنابراین، غذاهایی که بدون خرید به دست می‌آیند، ساختارهای غیر سنتی خانوار و ناامنی مسکن ممکن است به طور دقیق در داده‌ها نشان داده نشوند. شکست در مصرف یک رژیم غذایی مغذی در حال حاضر به طور فزاینده‌ای به عنوان بزرگترین عامل بار بین‌المللی بیماری شناخته می‌شود. فائو با اندازه‌گیری و جمع‌آوری داده‌ها در مورد مقرون به صرفه بودن رژیم‌های غذایی که با دستورالعمل‌های رژیم غذایی مطابقت دارد، پاسخ داده است. اگرچه مفهوم امنیت تغذیه به عنوان یک ساختار مجزا در حال ظهور است، هیچ ابزاری برای اندازه‌گیری گسترده امنیت تغذیه در حال حاضر تایید نشده است.

اپیدمیولوژی ناامنی غذایی و تغذیه‌ای

بر اساس مقیاس تجربه ناامنی غذایی فائو، ۲.۳۳ میلیارد نفر در سراسر جهان در سال ۲۰۲۳ دچار ناامنی غذایی متوسط تا شدید بودند و ۸۶۴ میلیون نفر نیز دچار ناامنی غذایی شدید بودند. به عبارت دیگر، ۸۶۴ میلیون نفر گزارش کردند که در طی ۱۲ ماه گذشته به دلیل کمبود پول یا منابع، حداقل یک روز کامل را بدون غذا بوده‌اند. ۶۴.۵ درصد از جمعیت کشورهای با درآمد کم بین سال‌های ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۳ با ناامنی غذایی متوسط تا شدید مواجه شده‌اند. در همین دوره شیوع ناامنی غذایی متوسط تا شدید در کشورهای با درآمد کم تا متوسط، متوسط بالا و پردرآمد به ترتیب ۱/۴۳، ۹/۱۲ و ۸ درصد بوده است. اگرچه مشخص است که شیوع ناامنی غذایی با رشد روزافزون اقتصادی یک کشور کاهش می‌یابد،

اما شکوفایی اقتصادی تضمین‌کننده امنیت غذایی و تغذیه نیست. در کشورهای با درآمد بالا، شیوع پایین ناامنی غذایی و تغذیه ممکن است به طور دقیق نشان دهنده خانواده‌ها و افرادی نباشد که با ناامنی غذایی و تغذیه مواجه هستند، به خصوص اگر نابرابری درآمد در داخل کشور وجود داشته باشد.

جمعیت‌ها و خانوارهایی که در معرض عوامل ناامنی غذایی و تغذیه‌ای قرار گرفته‌اند - مانند درگیری‌های سیاسی، تغییرات آب و هوایی، رویدادهای نامطلوب آب و هوایی (مانند سیل یا خشکسالی) - بیشترین خطر ناامنی غذایی و تغذیه را دارند برنامه جهانی غذا در حال حاضر کمک‌های غذایی (توزیع غذاهای منتخب برای رفع انرژی مورد نیاز) و حمایت‌های غذایی (که ممکن است شامل توزیع اقلام غیر غذایی مانند پول باشد) را به بیش از ۱۲۳ کشور تحت تاثیر شرایط اضطراری فراهم می‌کند. حتی در غیاب شرایط اضطراری و وجود مواد غذای عمومی (البته نه لزوماً مغذی)، فقر، سطح پایین تحصیلات یا نداشتن تحصیلات بیکاری یا اشتغال ناقص، اشتغال در کارهایی با دستمزد ناکافی یا نامطمئن، خطر ناتوانی مالی در تامین نیازهای غذایی خانوار را افزایش می‌دهد. خطر ناامنی غذایی و تغذیه در مراحل مختلف زندگی متفاوت است. زنان در سنین باروری، زنان باردار، کودکان و افراد مسن که نیاز بیشتری به مواد مغذی نسبت به جمعیت عمومی دارند، در معرض خطر بیشتری قرار دارند و به ویژه خانوارهای تحت سرپرستی زنان و خانواده‌های دارای فرزند نسبت به خانواده‌هایی که سرپرست آنها مرد و بدون فرزند هستند، دارای شیوع بیشتری از ناامنی غذایی و تغذیه هستند. علاوه بر این، وضعیت سلامت بزرگسالان و کودکان بر هزینه‌های سلامت، ایجاد درآمد و توانایی عملکردی برای تهیه غذا تأثیر می‌گذارد. در نهایت، حاشیه نشینی، خشونت خانگی و خانوادگی، خشونت ساختاری (نابرابری‌ها و بی‌عدالتی‌هایی که در سیستم‌ها ایجاد شده و تداوم یافته است) و تبعیض مربوط به نژاد پرستی، جنسیت‌گرایی، یا

همجنس‌گرا هراسی همگی می‌توانند خطر ناامنی غذایی و تغذیه را افزایش دهند در نتیجه، خطر ناامنی غذایی و تغذیه در میان افرادی که به دلیل نژاد، رنگ پوست، جنسیت یا هویت جنسی، مهاجرت و پناهندگی تبعیض و خشونت را تجربه می‌کنند، افزایش می‌یابد. شیوع ناامنی غذایی و تغذیه در میان بومیان ساکن در کشورهای استعماری که از زمین‌ها و حقوق محروم بودند، شش برابر بیشتر از جمعیت غیر بومی است.

ناامنی غذایی و سلامت

هر سطحی از ناامنی غذایی و تغذیه‌ای می‌تواند بر سلامتی تأثیر بگذارد. غذا نقش مهمی در رشد و نمو پیشگیری از بیماری‌ها و افزایش سلامت ایفا می‌کند. جدول ۲ فهرست پیامدهای ناامنی غذایی بر سلامتی در بزرگسالان و کودکان می‌باشد. بیشتر پیامدهای بهداشتی ذکر شده در جدول ۲ پس از تعدیل درآمد و عوامل جمعیت همچنان باقی می‌مانند، که نشان می‌دهد تأثیر ناامنی غذایی تنها ناشی از فقر نیست و فراتر از آن است. بسیاری از ارتباطات دو طرفه هستند.

Table 2. Health Effects of Food and Nutrition Insecurity (FNI).*	
Affected Population and Health Effects	Description of Effects or Associated Factors
Pregnant women, children, and adolescents	
Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes	Low-income countries: micronutrient deficiencies, low dietary diversity, and low caloric intake associated with poor weight gain, preterm birth, and low birth weight Middle- and high-income countries: weight gain above or below recommended levels; gestational diabetes
Death	All countries: undernutrition, which accounts for nearly half of all deaths among children <5 yr of age, with increased mortality from infectious diseases
Malnutrition and growth faltering	Low-income countries: micronutrient deficiencies, particularly iron, vitamin A, and zinc deficiencies High-income countries: children who experience FNI at increased risk for being underweight before 5 yr of age and having overweight or obesity at 5 yr or older
Infectious diseases	Low-income countries: children more susceptible to respiratory and diarrheal diseases, with higher associated mortality High-income countries: increased rates of hospitalization for infections among children
Impaired child development	All countries: elevated risk of developmental delay, poor cognitive and academic outcomes, and internalizing (withdrawing) and externalizing (acting out) behaviors; poor development of interpersonal skills; children living in households with FNI less ready for school, with need for increased educational support
Mental health and psychological distress	Adolescents in all countries: increased risk of suicidal ideation, mood and anxiety disorders, psychological distress, and loneliness
Disordered eating	Adolescents in high-income countries: increased risk of disordered eating — specifically, binge eating
Adults	
Death and reduced life expectancy	All countries: premature death and increased all-cause mortality, as well as reduced life expectancy Most countries: triple burden of disease (undernutrition, overnutrition, and micronutrient deficiencies) related to FNI, with increased deaths from noncommunicable diseases
Generally poor health	All countries: poor physical health, mental health, and quality of life
Infectious diseases	Low-income countries: increased susceptibility to respiratory-tract infections, diarrheal disease, HIV infection, and tuberculosis; food insecurity also associated with worse outcomes of HIV infection and tuberculosis
Mental health disorders	All countries: increased risk of mental illness, including anxiety disorders, mood disorders, psychological distress, and suicidal ideation, as well as increased stress and sleep disorders
Weight effects	Low-income countries: underweight among poorest women with severe FNI Middle- and high-income countries: increased risk of overweight, with women more susceptible than men; underweight among women with severe FNI
Noncommunicable diseases	Low-income countries: emerging evidence of hyperlipidemia, hypertension, and obesity High-income countries: metabolic syndrome, coronary artery disease, diabetes, and hypertension, in a dose-dependent manner; chronic pain, restrictive lung disease, asthma, dental caries, kidney stones, and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
Diabetes	High-income countries: poor glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus and FNI, missed eye examinations and vision loss, hypoglycemic medication nonadherence, and hospitalizations
Disordered eating	High-income countries: binge eating disorder and bulimia nervosa when FNI is moderate or severe
Older adults	
Generally poor health	All countries: cognitive impairment and more rapid decline in executive function, as well as increased risk of sarcopenia, falls, and frailty

* A full, annotated list of health consequences is provided in Table S6. HIV denotes human immunodeficiency virus.

به عنوان مثال، بیماری روانی ممکن است توانایی کسب درآمد تامین مسکن پایدار، یا شرکت در برنامه‌ریزی و تهیه وعده‌های غذایی را محدود کند، که ممکن است منجر به ناامنی غذایی و تغذیه شود. برعکس ناامنی غذایی و تغذیه‌ای ممکن است منجر به ایجاد و تشدید بیماری روانی شود ناامنی شدید غذایی و تغذیه‌ای که به صورت گرسنگی ظاهر می‌شود، با شدیدترین عواقب سلامتی همراه است، شواهد رو به رشد حاکی از وجود ارتباط دوز- پاسخ بین سطح ناامنی غذایی (شروع با ناامنی حاشیه‌ای، که با اضطراب پیرامون تهیه غذا مشخص می‌شود) و پیامدهای بهداشتی ضعیف، از جمله رشد نابهینه کودک را نشان می‌دهد. جدول ۳ مسیرهایی که ناامنی غذایی و تغذیه‌ای را به سلامتی مرتبط می‌کند:

ناامنی غذایی و تغذیه می‌تواند از طریق مسیرهای تغذیه‌ای، روانی و رفتاری منجر به سلامت جسمی و روانی ضعیف شود. هر سه مسیر ممکن است به افزایش استرس مزمن و بار فیزیولوژیکی تجمعی بر روی بدن انسان کمک کنند که پتانسیل تغییر اطلاعات اپی ژنتیکی را دارد (مانند طول تلومر و متیلاسیون DNA) و به نظر می‌رسد بین نسل‌ها قابل انتقال هستند.

مسیر تغذیه‌ای توسط شواهد بیوشیمیایی پشتیبانی می‌شود. شواهد فیزیولوژیکی برای مسیر روانی وجود دارد، اما ارتباط سلامت روان با ناامنی غذایی و تغذیه هنوز به طور کامل مشخص نشده است. مسیر رفتاری از طریق گزارش‌های تجربه زیست شناسایی شده است.

Table 3. Nutrition-Specific and Nutrition-Sensitive Interventions for Food and Nutrition Security.*	
Nutrition-Specific Interventions	Nutrition-Sensitive Interventions
Fostering climate change mitigation and disaster preparedness	Upholding the right to food
Transforming food systems so that they are resilient and integrate human agency	Providing nutrition-sensitive agricultural interventions (e.g., home-steading, small-animal production, biofortification)
Reducing waste across the food system and promoting an equitable and sustainable food supply	Ensuring that people have access to resources for generating an income, including loans, productive assets (e.g., tools), employment, training, and support
Stabilizing food prices	Providing social protection and income support such as cash transfers and disability insurance
Promoting breast-feeding and counteracting marketing of artificial milk for infants and children	Ensuring minimum wage, wage growth, and employee benefits (e.g., sick leave)
Fortifying food	Providing universal access to affordable, high-quality education
Improving access to food production resources such as land, seeds, and water	Providing universal access to affordable health care
Promoting equitable trade policies	Providing affordable, safe housing
Strengthening regulatory and surveillance systems to maintain food safety	Providing affordable child care
Ensuring stable and affordable energy sources for heat and cooking	Addressing commercial determinants of health (e.g., aggressive marketing of ultraprocessed foods)
Ensuring access to a safe, stable water supply; improving sanitation facilities	Reducing inequities, structural racism, and intimate-partner and domestic violence
Providing access to food safety nets in the form of food aid during emergencies (e.g., ready-to-use therapeutic food), nutrition-focused food banks and pantries, and food vouchers	
Increasing access to nutritious food within health services through a "food as medicine" approach, with colocated pantries, medically tailored food boxes, or prescriptions	
Providing school meals	
Eliminating food deserts and increasing access to healthy food	
Building food and nutrition literacy (through life-skills development in schools and personal food and nutrition education)	

* A full, annotated list of interventions is provided in Table S7.

مسیر تغذیه‌ای

سه عامل اصلی در مسیر تغذیه‌ای نقش دارند که ناامنی غذایی و تغذیه‌ای متوسط و شدید را به پیامدهای بالقوه سلامتی مرتبط می‌کند عبارتند از: وضعیت تغذیه مادر و شیوه‌های تغذیه که ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم بر نوزاد و پتانسیل بیماری در آینده در نوزاد مبتلا تأثیر بگذارد، کیفیت پایین رژیم غذایی با کمبود انرژی (ناامنی شدید غذایی)؛ و کیفیت پایین رژیم غذایی در غیاب کمبود انرژی (ناامنی غذایی متوسط).



وضعیت تغذیه مادر و شیوه‌های تغذیه

اهمیت کفایت و کیفیت رژیم غذایی در ۱۰۰۰ روز اول زندگی (از دوران بارداری تا ۲ سالگی) به خوبی شناخته شده است. ناامنی غذایی و تغذیه مادر قبل از تولد، که با رژیم‌های غذایی که انرژی ناکافی را فراهم می‌کند، مشخص می‌شود، ممکن است منجر به محدودیت رشد داخل رحمی شود و به صورت وزن کم هنگام تولد (کمتر از ۲۵۰۰ گرم) آشکار می‌شود.

نوزادان با وزن کم هنگام تولد در معرض خطر تکامل نامناسب، بیماری و مرگ هستند. رژیم‌های غذایی ناکافی و متعاقب آن رشد سریع جبرانی با برنامه‌ریزی اپی ژنتیک مرتبط است که ممکن است منجر به افزایش خطر ابتلا به اختلالات غیرواگیر از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، چاقی، سندرم متابولیک، دیابت، افسردگی و تسریع پیری در بزرگسالی شود.

کمبود ریز مغذی‌های قبل از تولد - به ویژه کمبود آهن، فولات، ید و ویتامین، A و روی - می‌تواند بر رشد، رشد و ایمنی کودک تأثیر بگذارد و با پیشرفت بیماری در مراحل بعدی زندگی مرتبط است. برای نوزادان و کودکان زیر ۲ سال سازمان بهداشت جهانی (WHO) تغذیه انحصاری با شیر مادر را تا ۶ ماهگی توصیه می‌کند و به دنبال آن تغذیه با شیر مادر تا ۲ سالگی با غذاهای کمکی مناسب تکمیل می‌شود. نرخ بین‌المللی شیردهی پایین‌تر از حد مطلوب است و شیوه‌های بازاریابی تولید کنندگان شیر خشک به کوتاه قدی و مرگ کودکان کمک می‌کند. بر اساس یک برآورد، شیردهی همگانی با شیر مادر می‌تواند از ۸۲۳۰۰۰ مرگ در سال در کودکان زیر ۵ سال جلوگیری کند. فقدان دسترسی به غذاهای مکمل غنی از آهن، ید و روی، همراه با کمبود آب تمیز و بهداشت، منجر به بیماری اسهالی می‌شود. اسهال، به نوبه خود، با ایجاد سوء جذب در طول یک پنجره بحرانی، بر استفاده از غذا و تغذیه تأثیر می‌گذارد، که بر بقا، رشد فیزیکی و شناختی و پتانسیل کلی کودک تأثیر می‌گذارد.

کیفیت رژیم غذایی

در صورت وجود درگیری یا سایر شرایط اضطراری در کشورهای کم درآمد یا فقر در کشورهای با درآمد بالا، مردم ممکن است با مقادیر ناکافی غذا (کمبود انرژی)، همراه با کیفیت رژیم غذایی پایین به خطر بیافتند. در این شرایط، بیش از حد به غذاهای اصلی نشاسته‌ای (مانند برنج، نان، سیب زمینی و کاساوا) و مصرف کمتر منابع پروتئینی با کیفیت بالا و غذاهای تامین‌کننده ریز مغذی‌های ضروری وجود دارد. این الگوی غذایی منجر به سوء تغذیه و کمبود ریز مغذی‌ها می‌شود. به طور کلی در سراسر کشورها، افرادی که دچار ناامنی غذایی و تغذیه‌ای هستند، مصرف غذاهای پرانرژی، بیش از حد خوش طعم (عمدتاً فوق فرآوری شده) را افزایش می‌دهند و مصرف میوه‌ها و سبزیجات را کاهش می‌دهند، که منجر به یک رژیم غذایی با تنوع و کیفیت پایین می‌شود. این رژیم‌های غذایی ناسالم به التهاب سیستمیک، چاقی شکمی و افزایش خطر بیماری‌های غیرواگیر کمک می‌کند. کیفیت پایین رژیم غذایی و محرومیت از غذا نیز با اختلالات میکروبیوم روده مرتبط است و در التهاب کبد، اختلالات سلامت روان و سلامت عمومی ضعیف نقش دارد. ناامنی غذایی و تغذیه اغلب با چرخه‌های «ضیافت یا ریاضت» مشخص می‌شود که با تغییرات فصلی در دسترس بودن غذا در کشورهای کم درآمد و چرخه پرداخت در کشورهای با درآمد بالا مرتبط است. در کشورهای پردرآمد بسیاری از خانواده‌های دارای ناامنی غذایی و تغذیه در ابتدای چرخه پرداخت، دسترسی کافی به غذای باکیفیت دارند، اما در این خانواده‌ها بزرگسالان در پایان چرخه ممکن است غذای با کیفیت پایین‌تری مصرف کنند یا غذای دریافتی خود را محدود کنند. غیر قابل پیش‌بینی بودن دسترسی به غذا ممکن است باعث مقاومت به انسولین شود، مکانیزمی تکاملی برای ذخیره انرژی و حفظ توده عضلانی. در کشورهای با درآمد متوسط و بالا، حالت مازاد انسولین در محیطی با غذاهای پرانرژی که بیش از حد خوش طعم و مقرون به



صرفه هستند، اما بالقوه پیش التهابی هستند، رخ می‌دهد. این عوامل در ایجاد اضافه وزن چاقی و بیماری قلبی متابولیک نقش دارند.

مسیر روانشناختی

مسیر روانشناختی شامل استرس سمی (یعنی استرس انباشته شده از طریق تجربیات نامطلوب و تروما) و ارتباط استرس سمی با کاهش کیفیت زندگی، کاهش کمیت و کیفیت خواب، و فعال شدن آبشارهای هورمونی است. محور اصلی هورمونی درگیر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال است. استرس‌های فیزیولوژیکی و روانی ممکن است باعث ترشح هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین از هیپوتالاموس و آزادسازی

کورتیکوتروپین و کورتیزول شوند. اثرات سیستمیک بالقوه، از جمله محدودیت رشد در کودکان، افزایش وزن در نوجوانان و بزرگسالان، مقاومت به انسولین، سرکوب سیستم ایمنی، و اختلال در سلامت روان، به طور گسترده توصیف شده است. استرس سمی همچنین ممکن است اشتها را برای غذاهای بیش از حد خوش طعم اما اغلب از نظر تغذیه‌ای نابهنه به عنوان مکانیسم مقابله افزایش دهد. علاوه بر این، استرس مرتبط با ناامنی غذایی و تغذیه ممکن است به ایجاد اختلالات خوردن در کشورهای با درآمد بالا کمک کند.

مسیر رفتاری

مفهوم مسیر رفتاری تصمیمات پیچیده‌ای است که توسط افراد و خانواده‌هایی که دچار ناامنی غذایی و تغذیه‌ای هستند گرفته می‌شود و می‌تواند مستقیماً بر سلامت تأثیر بگذارد. به عنوان مثال، ناامنی غذایی و تغذیه ممکن است مردم را مجبور به انتخاب بین غذا و گرمایش یا سرمایش (همانطور که در بحران بین‌المللی انرژی ۲۰۲۲ دیده شد) و مراقبت‌های پزشکی یا داروها کند. ناامنی شدید غذایی و تغذیه نیز با ریسک‌پذیری جنسی و اعمال جنسی ناایمن همراه است که می‌تواند منجر به افزایش بروز عفونت‌های

مقاربتی شود. افراد مبتلا به ناامنی غذایی و تغذیه ممکن است به دلیل عدم دسترسی به مراقبت‌های معمول یا مراقبت‌های بهداشتی نیازهای پزشکی برآورده نشده داشته باشند و ممکن است از ارزیابی و درمان به موقع پزشکی صرف نظر کنند و در نتیجه بیماری‌ها تشخیص داده نشده و درمان نشده باشند.

رفع ناامنی غذایی و تغذیه

حل ناامنی غذایی و تغذیه‌ای مستلزم همکاری بین بخش‌ها و آژانس‌های مختلف است. گزارش تغذیه جهانی ۲۰۱۸ چارچوبی را برای رسیدگی به ناامنی غذایی که شامل مداخلات مربوط به تغذیه خاص و حساس به تغذیه است، ترسیم می‌کند و نیاز به توجه به غذا و تغذیه را با هم نشان می‌دهد. مداخلات تغذیه‌ای خاص تأثیر مستقیمی بر عوامل تعیین‌کننده سوء تغذیه دارند در حالی که مداخلات حساس به تغذیه بر تعیین‌کننده‌های گسترده‌تری تأثیر می‌گذارند. جدول ۳ نمونه‌هایی از چنین مداخلاتی را ارائه می‌دهد. تمرکز قبلی بر کفایت غذا منجر به تنظیمات مراقبت‌های بهداشتی در دسترس هستند تا به طور موثر ناامنی غذایی و تغذیه را بررسی کنند. معیارهای آنترپومتریک مانند وزن و اندازه دور بازو برای غربالگری وضعیت بالقوه کمبود وزن در کودکان و بزرگسالان، به ویژه در کشورهای کم درآمد استفاده می‌شود. در کشورهای با درآمد متوسط و بالا که ناامنی غذایی و تغذیه ممکن است به صورت اضافه وزن یا چاقی نمایان شود، از ابزارهای غربالگری جایگزین استفاده می‌شود. در ایالات متحده، غربالگری برای ناامنی غذایی اما نه برای ناامنی تغذیه عمدتاً در مراقبت‌های بهداشتی کودکان و مراقبت‌های اولیه بزرگسالان انجام شده است. ابزار دو سوالی Hunger Vital Sign که ناامنی غذایی و نه گرسنگی را ارزیابی می‌کند، ابزار ارزیابی با بیشترین شواهد برای پشتیبانی از استفاده و ادغام این ابزار در گردش کار خدمات سلامت است. حساسیت پاسخ مثبت به هر یک از سوالات ۸۸ تا ۹۵ درصد و ویژگی آن ۸۴ تا ۹۱ درصد است.



پاسخ مثبت به هر دو سوال دارای ویژگی بالاتر اما حساسیت کمتری برای شناسایی افراد در معرض خطر ناامنی غذایی است. با توجه به ترس از بدنامی بالقوه ناامنی غذایی و تغذیه، غربالگری باید به روشی آگاهانه و حساس فرهنگی انجام شود.

غربالگری ناامنی تغذیه در مراحل ابتدایی خود است، اما تشخیص داده شده که افراد مبتلا به ناامنی غذایی و تغذیه احتمالاً نسبت به افرادی که تنها دچار ناامنی غذایی هستند، نتایج منفی عمیق‌تری برای سلامتی خواهند داشت. یک ابزار غربالگری تک سوالی به عنوان مکمل علامت حیاتی گرسنگی در حال بررسی است. این سوال واحد حساسیت بالا (۹۳٪) اما ویژگی پایین (۷۸٪) برای ناامنی تغذیه دارد و اگر افراد به اشتباه به عنوان ناامن تغذیه معرفی شوند، می‌تواند به طور بالقوه بار خدمات بهداشتی را افزایش دهد.

ارجاعات و حمایت

غربالگری برای ناامنی غذایی و تغذیه تنها در صورتی مؤثر است که بتوان مشکل را پس از شناسایی برطرف کرد. پزشکان، متخصصان تغذیه و مددکاران اجتماعی باید خود را با مسیرهای ارجاع آشنا کنند، راه‌هایی را برای هدایت افراد مبتلا به ناامنی غذایی و تغذیه به شبکه‌های ایمنی غذایی فراهم کنند، و مشارکت‌های سلامت جامعه را ایجاد کنند که می‌تواند آسیب‌های اساسی و عوامل اجتماعی را برطرف کند. چنین حمایت‌هایی ممکن است فراتر از کمک‌های غذایی ساده باشد تا به نتایج کلی سلامتی بهتر کمک کند. ایالات متحده، بر خلاف بسیاری از کشورها، دارای شبکه‌های ایمنی غذایی و تغذیه است که به عنوان برنامه کمک تغذیه تکمیلی (SNAP) و برنامه زنان نوزادان و کودکان (WIC) شناخته می‌شود، که می‌توان به افرادی که معیارهای واجد شرایط بودن، از جمله الزامات درآمدی را دارند، ارجاع داد. اکثر کشورهای دیگر تنها به کمک‌های غذایی خیریه متکی هستند شواهد قوی نشان می‌دهد که کمک‌های غذایی خیریه می‌تواند موجب بدنامی

افراد شود، که ممکن است به مسیر روانی پیامدهای بد سلامتی کمک کند. خدمات بهداشتی همچنین به طور فزاینده‌ای از رویکردهای محلی «غذا به عنوان دارو» استفاده می‌کنند، که دسترسی به مواد غذایی را که از نظر پزشکی متناسب با شرایط بهداشتی است در قالب کیت‌های غذا، جعبه‌های غذا یا نسخه‌ها فراهم می‌کند. متخصصان سلامت مسئولیت دارند از تغییرات سیاستی حمایت کنند که در نهایت سلامت جمعیت را بهبود می‌بخشد، از جمله مداخلات مربوط به تغذیه خاص و مداخلات حساس به تغذیه. این مداخلات ممکن است شامل تبدیل سیستم‌های غذایی؛ گسترش مراقبت‌های بهداشتی مقرون به صرفه، مراقبت از کودک، مسکن؛ افزایش حداقل دستمزد، کاهش بی‌ثباتی شغلی، کاهش مالیات بر انتخاب غذاهای سالم و بهینه‌سازی راه‌هایی برای به دست آوردن مواد غذایی که عاملیت را ترویج می‌کند.

خلاصه و نتیجه‌گیری

پرداختن به ناامنی غذایی و تغذیه‌ای نیازمند رویکردهای متقابل سیستمی است که در عین کمک‌های غذایی فوری، محرک‌های اساسی ناامنی را بهبود می‌بخشد. هزینه ناامنی غذایی و تغذیه و اثرات آن بر خانوارها، جوامع و کشورها عمیق است. دولت‌ها باید حق غذا را به رسمیت بشناسند و به کمبود غذا رسیدگی کنند، با این درک که بهبود گرسنگی باعث بهبود اقتصاد و سلامت مردم می‌شود. در سطح محلی، پزشکان و ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی و رفاهی باید علل ناامنی غذایی و تغذیه را درک کنند و غربالگری و درمان را بخشی از اقدامات معمول خود قرار دهند. متخصصان مراقبت‌های بهداشتی باید از تغییراتی حمایت کنند که عوامل تعیین‌کننده ناامنی غذایی و تغذیه‌ای را مورد توجه قرار دهد تا همه افراد، صرف نظر از موقعیت جغرافیایی، بتوانند فرصتی برای دستیابی به پتانسیل کامل خود داشته باشند.



ویژگی‌های سرطان معده در سراسر جهان

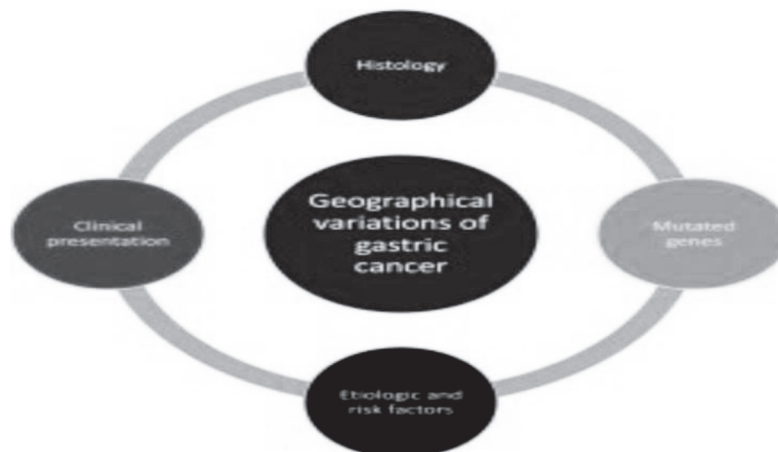
نویسندگان:

María J. López, Junior Carbajal, Alejandro L. Alfaro, Luis G. Saravia, Daniel Zanabria, Jhajaira M. Araujo, Lidia Quispe, Alejandra Zevallos, José L. Buleje, Cristina Eunbee Cho

مترجم: گیلدا خسرونی

چکیده

سرطان معده به دلیل بار بالای بیماری و کشندگی یکی از مهم‌ترین بدخیمی‌ها در جهان است. در این جا، ما ویژگی‌های اصلی سرطان معده را در بین مناطق مختلف جهان مقایسه کردیم. ما منابع عمومی را برای بازیابی داده‌های اپیدمیولوژیک، مولکولی، آسیب‌شناسی بالینی و عوامل خطر بررسی کردیم. آسیای شرقی بیش‌ترین میزان ابتلا به سرطان معده را دارد و پس از آن اروپای شرقی و مرکزی قرار دارند. بافت‌شناسی روده در قفقاز بیشتر بود، در حالی که تومورهای معده واقع در کاردیا در آفریقا و آمریکای لاتین کمتر بود. LRP1B، TP53 و ARID1A ژن‌هایی هستند که به طور مداوم در همه گروه‌های جمعیت تغییر می‌کنند. سرطان معده در مردان شایع‌تر است. بیماران آفریقایی معمولاً زنان با سنین کمتر هستند. الگوهای متفاوتی را می‌توان در معرفی سرطان معده در بین مناطق مختلف جهان مشاهده کرد. تحقیقات بیشتری در آمریکای لاتین و آفریقا مورد نیاز است زیرا توجه کمتری به این جمعیت‌ها شده است.



پیش زمینه

سرطان معده (GC) یک مشکل بهداشت عمومی در سراسر جهان است.

مواجهه با عفونت هلیکوباکتر پیلوری و عوامل خطر در رژیم غذایی برای GC اپیدمیولوژی این بیماری را شکل می‌دهد (Tirado-Hurtado et al., ۲۰۱۹). این پنجمین بدخیمی شایع و سومین علت مرگ در بین بیماران سرطانی محسوب می‌شود GC. Sung et al., ۲۰۲۱. تنوع گسترده‌ای از ویژگی‌های مورفولوژیکی و مولکولی را در بین بیماران ارائه می‌دهد.

بنابراین، آن را بسیار ناهمگن در نظر می‌گیرند.

اپیدمیولوژی سرطان معده در سراسر جهان:

سرطان معده با بیش از ۱.۰۸ میلیون مورد جدید در سال پنجمین سرطان در جهان است. از سوی دیگر، سرطان معده با ۷۷۰ هزار مرگ در سال چهارمین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان است. (Bray et al., ۲۰۱۸) سرطان معده در مناطق مختلف جهان سناریوی خاصی دارد. مناطق جهانی با بالاترین نرخ استاندارد سنی (ASR) آسیای شرقی (۲۲/۴ در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت) و پس از آن اروپای مرکزی و شرقی می‌باشد.

مرور یک مطالعه برای شناسایی چندین متاآنالیز انجام شد که قبلاً چندین عامل خطر را با ترکیب داده‌های گروه‌های مختلف جمعیت ارزیابی می‌کردند. یکی از جامع‌ترین مطالعات توسط پورولاجال و همکاران انجام شد. (۲۰۲۰) ارزیابی ۳۳۸۳۱۰۶۳ شرکت کننده از ۲۳۲ مطالعه (Pooro- et al., ۲۰۲۰). نسبت‌های شانس تعدیل شده یا داده‌های ریسک نسبی تعدیل شده برای هر گروه جمع آوری شد.

محل سرطان معده

محل GC به نوع بافت شناسی بستگی دارد (پارک و همکاران، ۲۰۰۸). علاوه بر این، عوامل محیطی، سبک زندگی و ویژگی‌های ارثی نقش مهمی ایفا

می‌کنند (اتو و همکاران، ۲۰۰۶). GC اغلب به دلیل عفونت توسط هلیکوباکتر پیلوری بیشتر و در سطح ۱/۳ پایین قرار دارد. GC کمتر در سطح ۱/۳ بالایی یافت می‌شود.

تنوع در ویژگی‌های مولکولی سرطان معده

در مقایسه با سایر گروه‌ها، شایع‌ترین ژن‌های جهش یافته در آسیایی‌ها، PCLO، FATA، RELN، RNF213، PREX2، KMT2C، PIK3CA و ZFHX3 در آمریکایی‌های آفریقایی تبار، TP۵۳، ARID1A، LRP۱B، ACVR2A، TRRAP، UBR5 و در در قفقازی‌ها ERBB4 و CDH1 بودند.

خاموشی LRP۱B منجر به افزایش رشد و ظرفیت تهاجمی سلول‌های سرطانی می‌شود، در حالی که بازیابی بیان LRP۱B باعث کاهش تکثیر سلولی تشکیل کلونی و تومورزایی می‌شود. سرطان معده به عنوان بیماری افراد مسن شناخته شده است (Uccheddu et al., ۱۹۹۶). با توجه به مناطق جغرافیایی بیماران آفریقایی و آمریکای لاتین با توجه به مطالعات بررسی شده، در سنین پایین‌تری مبتلا به بیماری می‌شوند. از سوی دیگر، جنسیت مذکر در این آسیب‌شناسی غالب است (Bray et al., ۲۰۱۸). طبق داده‌های GLOBOCAN، کشورهای آسیایی بالاترین نسبت بیماران مرد (۶۸/۴٪) را دارند.

نتیجه گیری و اظهارات آتی

سرطان معده یک بدخیمی با علل مختلف است. چندین تنوع جغرافیایی در اپیدمیولوژی، عوامل خطر، ویژگی‌های ژنتیکی و بافت‌شناسی وجود دارد که احتمالاً تحت تأثیر عوامل مختلف اتیولوژیک انکورژن معده قرار دارند. مطالعه این ویژگی‌ها برای درک بهتر این آسیب‌شناسی و نحوه پرداختن به سیاست‌های مدیریت و پیشگیری سرطان مهم است.



به سوی درمان بیشتر بیماران مبتلا به سرطان مثانه - یک استراتژی جدید بعد از عمل

نویسندگان:

مترجم: گیلدا خسرونی

ر

طول عمر را افزایش دهد بلکه می تواند بیماران بیشتری را نیز درمان کند. شیمی درمانی حاوی سیس پلاتین، نئوادجوانت و به دنبال آن سیستمی رادیکال، بقای کلی را بهبود می بخشد و یک استاندارد مراقبت برای بیماران مبتلا به سرطان مثانه مهاجم عضلانی است. با این حال، ۳۰ تا ۵۰ درصد از بیماران به دلیل وجود شرایطی مانند نارسایی کلیوی، واجد شرایط دریافت سیس پلاتین نیستند و تقریباً ۵۰ درصد از بیمارانی که درمان نئوادجوانت دریافت می کنند، عود مجدد بیماری دارند که منجر به مرگ می شود. اخیراً، ۲۷۴ CheckMate نشان داد که تک درمانی مهارکننده واریسی بازرسی منجر به بقای طولانی تر بدون بیماری در بیماران مبتلا به بیماری تهاجمی عضلانی پرخطر می شود که تحت عمل جراحی قرار گرفته اند. پاولز و همکارانش نتایج NIAGARA کارآزمایی فاز ۳ برچسب باز تصادفی را در مجله گزارش دادند، که کارآیی نئوادجوانت دوروالوماب، یک مهارکننده لیگاند مرگ ۱ برنامه ریزی شده (PD-L1)، به علاوه جمسیتابین - سیس پلاتین، سیستمی رادیکال و دوروالوماب کمکی هر ۴ هفته برای هشت دوره (گروه دوروالوماب)، در مقایسه با جمسیتابین - سیس پلاتین نئوادجوانت و به دنبال آن سیستمی رادیکال به تنهایی (گروه

در طول دهه گذشته، استفاده از مهارکننده های واریسی بازرسی (Checkpoint inhibitor) و ترکیبات آنتی-بادی - دارو به زنده ماندن طولانی تر در بیماران مبتلا به سرطان مثانه متاستاتیک منجر شده است. شیمی درمانی حاوی پلاتینیوم برای چندین دهه مراقبت استاندارد بوده است. ترکیب انفورمتوماب و دوتین، ترکیبات آنتی-بادی - داروی ضد نکتین ۴-، و پمبرولیزوماب و PD-1 در مقایسه با شیمی درمانی حاوی پلاتینیوم، بقا را به طور چشمگیری بهبود بخشیده است. ادغام شیمی درمانی حاوی پلاتینیوم با مهارکننده های واریسی بازرسی در چندین کارآزمایی مورد ارزیابی قرار گرفته است، از جمله ۹۰۱ CheckMate که در آن نیولوماب، یک مهارکننده PD-1، به علاوه جمسیتابین - سیس پلاتین، علیرغم یافته های منفی کارآزمایی های قبلی (IMvigor130 و KEYNOTE-361) که شامل سیس پلاتین یا کربوپلاتین بود، به بقای طولانی تری نسبت به شیمی درمانی به تنهایی منجر شد. تجزیه و تحلیل های زیر مجموعه از IMvop130 و KEYNOTE-361 نشان می دهد که سیس پلاتین شریک بهتری نسبت به کربوپلاتین برای ترکیب با مهارکننده های واریسی بازرسی است. استفاده از این درمان در مراحل اولیه سرطان مثانه نه تنها می تواند



مقایسه) را در بیماران مبتلا به سرطان مثانه مهاجم عضلانی ارزیابی کرد. دو نقطه پایانی اولیه پاسخ کامل پاتولوژیک و بقای بدون رویداد تعریف شد (که به عنوان دوره شروع تصادفی سازی تا پیشرفت بیماری، عود بیماری، عدم انجام سیستمی رادیکال یا مرگ به هر علتی تعریف می شود). در ۱۰۶۳ بیمار که تحت تصادفی سازی قرار گرفتند، در گروه دوروالوماب در مقایسه با گروه مقایسه، مزیت قابل توجهی برای بقای تخمینی بدون رویداد در ۲ سال مشاهده شد (۶۷/۸٪ در مقابل ۵۹/۸٪؛ نسبت خطر برای پیشرفت، عود، عدم انجام سیستمی رادیکال یا مرگ به هر علتی، ۰/۶۸؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان [۰/۵۶، CI] تا ۰/۸۲؛ $P < 0.001$). درصد بیماران با پاسخ کامل پاتولوژیک در دو گروه کارآزمایی تفاوت معنی داری نداشت. با این حال، یک تجزیه و تحلیل مجدد که شامل نتایج مربوط به نمونه های تومور بود که در آنالیز اولیه گنجانده نشدند، نشان داد که یک پاسخ کامل پاتولوژیک در درصد بیشتری از بیماران در گروه دوروالوماب نسبت به گروه مقایسه رخ داده است (۳۷/۳٪ در مقابل ۲۷/۵٪). درصد بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار گرفتند و بروز عوارض جانبی مرتبط با درمان درجه ۳ یا ۴ در گروه های آزمایشی مشابه بود. تقریباً ۱۹٪ از بیماران دارای اختلال در عملکرد کلیه بودند (کلیرانس کراتینین > 60 تا > 60 میلی لیتر در دقیقه در هر $1/73$ مترمربع از سطح بدن) و دوروالوماب به همراه جمسیتابین را با دوز تقسیم شده سیس پلاتین دریافت کردند که این فرصت را برای درمان بیمارانی که به طور معمول درمان نئوادجوانت دریافت نمی کنند، فراهم کرد. به طور کلی، این نتایج از NIAGARA استاندارد جدیدی از مراقبت را برای درمان بعد از عمل برای بیماران مبتلا به سرطان مثانه مهاجم عضلانی ایجاد می کند. محدودیت کارآزمایی NIAGARA این است که برای نشان دادن مشارکت مربوط به نئوادجوانت و ادجوانت دوروالوماب که به ویژه در ارزیابی بیماران با پاسخ کامل پاتولوژیک مفید است طراحی نشده است. این محدودیت در کارآزمایی های بالقوه در حال

تغییر انفورتماب و دوتین همراه با مهارکننده های واریسی بازرسی به عنوان درمان در بیماران مبتلا به سرطان مثانه مهاجم عضلانی وجود دارد (شماره های Clinical Trials.gov، NCT ۰۳۹۲۴۸۹۵، NCT ۰۴۷۰۰۱۲۴ و NCT ۰۹۴۹). کارآزمایی های آینده باید برای رفع این محدودیت طراحی شوند، زیرا بارها و بارها آموخته ایم که درمان بیشتر اغلب درمان بهتری نیست و ممکن است منجر به افزایش اثرات سمی و به خطر افتادن کیفیت زندگی شود. اگرچه NIAGARA اولین کارآزمایی تصادفی فاز ۳ است که رویکرد نئوادجوانت استاندارد فعلی را برای سرطان مثانه مهاجم عضلانی اصلاح می کند، مطمئناً یک رویکرد یکسان برای درمان وجود ندارد. دو مطالعه فاز ۲ که تک ترابی بازدارنده مهارکننده های واریسی بازرسی نئوادجوانت را ارزیابی کردند، پاسخ کامل پاتولوژیک را در درصد امیدوارکننده ای از بیماران، به همراه مطالعات همبستی که پتانسیل نشانگرهای زیستی پیش بینی کننده مرتبط با ایمنی را نشان می دهد. مطالعات دیگر از نشانگرهای زیستی یکپارچه، مانند ژن های ترمیم کننده DNA که ممکن است با حساسیت بالا به سیس پلاتین مرتبط باشد، برای انتخاب بیماران برای اجتناب از سیستمی، و تجزیه و تحلیل گذشته نگر نشان داده شده است که DNA تومور در گردش ممکن است پیش آگهی و پیش بینی کننده عود در بیمارانی باشد که درمان کمکی با نئوادجوانت دریافت می کنند، با دو کارآزمایی در حال انجام، (NCT ۰۴۶۶۰۳۴۴) IMvigor۰۱۱ و (NCT ۰۵۹۸۷۲۴۱) MODERN که نقش DNA تومور در گردش برای هدایت استفاده از ایمونوتراپی پس از سیستمی را آزمایش می کند. نتایج کارآزمایی NIAGARA نشان دهنده پیشرفتی به سوی درمان بیشتر بیماران به سرطان مثانه است. آینده با وعده ترکیب درمان های جدید و نشانگرهای زیستی پیش بینی کننده برای انتخاب بیمار مناسب برای درمان مناسب، روشن است.

